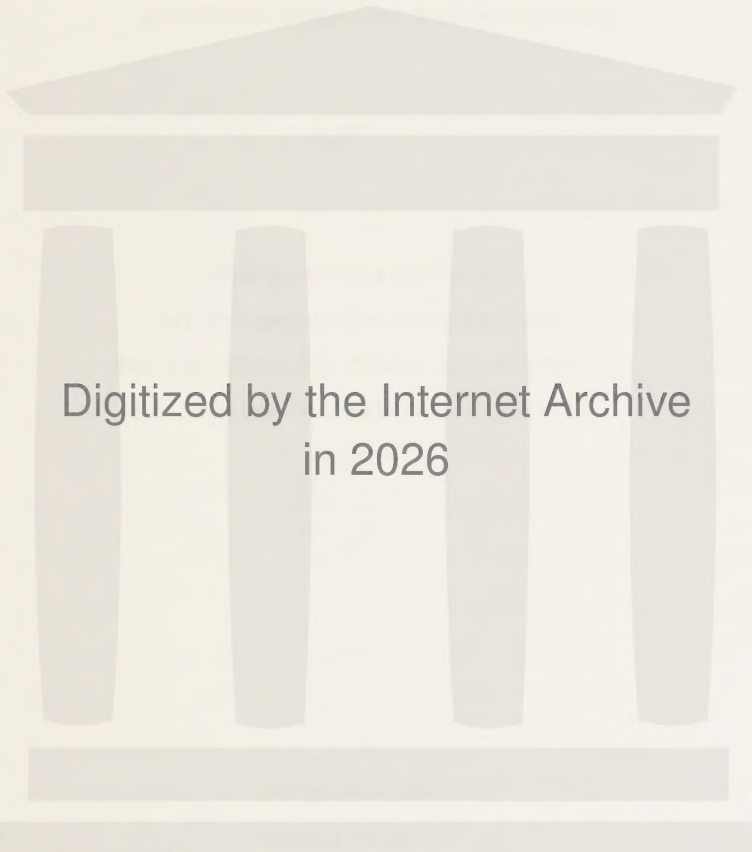


**1,3-Dipolare Cycloadditionen aromatischer
Azomethin-imine und Folgereaktionen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Robert Temme
Paderborn

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0025

1,3-Dipolare Cycloadditionen aromatischer
Azomethin-imine und Folgereaktionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwigs-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Robert Temme
aus Paderborn

1980



1. Berichterstatter: Prof.Dr. R.Huisgen
2. Berichterstatter: Dr. R.Knorr
Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.1980

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter
Anleitung von

Herrn Professor Dr. Rolf Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München
in der Zeit von Juni 1976 bis Juni 1979 durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer danke ich herzlich für die mir er-
wiesene Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Von Dezember 1977 bis Mai 1979 unterstützte mich Frau
S. Voß bei der präparativen Arbeit. Für die gute Zusammen-
arbeit sei ihr herzlich gedankt. Die Herren T. Voß und
F. von Trentini wirkten mit Fleiß und Geduld im Rahmen
ihrer Forschungspraktika an dieser Arbeit mit.

Herr H. Schulz und Frau M. Schwarz fertigten rasch und zu-
verlässig die Analysen an. Die Mitarbeiter des physikali-
schen Labors bemühten sich sehr um die Aufnahme der IR-,
UV- und NMR-Spektren; Herrn H. Huber gilt mein besonderer
Dank für die freundliche Unterstützung bei der Anfertி-
gung der 100 MHz ^1H -NMR-Spektren. Herr Dr. R. Knorr half
mir bereitwillig beim Umgang mit dem NMR-Simulations-
Rechenprogramm (LAME).

Nicht vergessen möchte ich die freundliche Hilfsbereit-
schaft meiner Kollegen im Arbeitskreis.

Ihnen allen schulde ich Dank an dieser Stelle.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
1.1 Azomethin-imine als 1,3-Dipole	1
1.2 In Heteroaromaten einbezogene Azomethin-imine	3
1.2.1 Isochinolinium- und Pyridinium-N-arylimide	5
1.2.2 Regio- und Stereochemie der Primäraddukte	7
1.3 Sigmatrope [3,3]-Umlagerung von Primäraddukten	8
 2. <u>Darstellung und Eigenschaften von Isochino-</u>	
<u>linium- und Pyridinium-N-arylimiden</u>	10
2.1 2-Arylamino-isochinoliniumchloride	10
2.2 Isochinolinium-N-phenylimid und CS ₂ -Addukt	14
2.3 Isochinolinium-N-(p-tolyl)imid und	
-N-(p-nitrophenyl)imid	17
2.4 Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid	19
2.5 1-Arylamino-pyridiniumchloride	24
2.6 Pyridinium-N-phenylimid und CS ₂ -Addukt	27
2.7 Pyridinium-N-(2-pyridyl)imid	28
 3. <u>Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenyl-</u>	
<u>imids an ethylenische Dipolarophile</u>	31
3.1 NMR-Kriterien der Konfigurationsermittlung	32
3.2 Elektronen-arme Dipolarophile	40
3.2.1 Fumarsäure-dimethylester	40
3.2.2 Fumarsäure-dinitril	44
3.2.3 Maleinsäure-dimethylester	46

II

3.2.4	<u>cis</u> -3-Cyanacrylsäure-methylester	48
3.2.5	2-Chloracrylsäure-methylester	51
3.2.6	2-Chloracrylnitril	54
3.2.7	Methacrylsäure-methylester	55
3.2.8	Methacrylnitril	57
3.2.9	Acrylsäure-methylester	58
3.2.10	Acrylsäure-phenylester	62
3.2.11	Acrylnitril	64
3.2.12	3,3-Dimethyl-3H-pyrazol-5-carbonsäure-methylester	69
3.2.13	Vinyl-triphenylphosphonium-bromid	70
3.3	Elektronen-reiche Dipolarophile	75
3.3.1	1-Pyrrolidinoisobuten	75
3.3.2	1-Morpholinocyclopenten	76
3.3.3	1-Morpholinocyclohexen	77
3.3.4	1-Morpholinocyclohepten	79
3.3.5	3-Morpholinopenten-2	80
3.4	Winkelgespannte Cycloalkene	81
3.4.1	Norbornen	81
3.4.2	Norbornadien-5,6-dicarbonsäure-dimethylester	83
4.	<u>Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenyl-imids an acetylenische Dipolarophile</u>	84
4.1	Propiolsäure-methylester	85
4.2	Phenylpropiolsäure-methylester	85
4.3	1-Diethylaminopropin	86

5.	<u>Cycloadditionen von Isochinolinium-N-phenyl- imid an Heterocumulene und Azodicarbonsäure- di-tert.-butylester</u>	97
5.1	Diphenylketen	98
5.2	Azodicarbonsäure-di-tert.-butylester	99
6.	<u>Zusammenfassung präparativer Ergebnisse des Isochinolinium-N-phenylimids</u>	100
7.	<u>Additionen des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)- imids an olefinische und acetylenische Dipola- rophile</u>	101
7.1	NMR-spektroskopische Besonderheiten	101
7.2	Olefinische Dipolarophile	104
7.2.1	Fumarsäure-dimethylester, Fumardinitril und Chlorfumarsäure-dimethylester	104
7.2.2	Maleinsäure- und Citraconsäure-dimethylester	107
7.2.3	<u>cis</u> -3-Cyanacrylsäure-methylester	108
7.2.4	2-Chloracrylsäure-methylester, 2-Chloracryl- nitril und Methacrylnitril	109
7.2.5	Acrylsäure-methylester	110
7.2.6	Acrylnitril	112
7.2.7	3,3-Dimethyl-3H-pyrazol-5-carbonsäure- methylester	115
7.2.8	Vinyl-triphenylphosphonium-bromid	116
7.2.9	1-Pyrrolidinoisobuten	120
7.2.10	Norbornen	121

7.2.11	Tricyclo[3,3,0, ^{2,4}]octen-3	121
7.3	Acetylenische Dipolarophile	122
7.3.1	Propiolsäure-methylester	122
7.3.2	Acetylendicarbonsäure-dimethylester	124
7.3.3	1-Diethylaminopropin	124
8.	<u>¹³C-NMR-spektroskopische Daten von 3-Aryl- 1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]iso- chinolinen</u>	125
9.	<u>Additionen des Pyridinium-N-phenylimids</u>	129
9.1	Allgemeines	129
9.2	Fumarsäure-diphenylester	130
9.3	Fumarsäure-dimethylester	133
9.4	Fumarsäure-dinitril	135
9.5	Maleinsäure-dimethylester	136
9.6	Acrylnitril	137
10.	<u>Additionen des Pyridinium-N-(2-pyridyl)imids</u>	139
10.1	Allgemeines	139
10.2	Fumarsäure- und Maleinsäure-dimethylester	140
10.3	Acrylnitril	143
11.	<u>Reaktionen der Cycloaddukte des Isochinoli- nium- und Pyridinium-N-phenylimids mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester</u>	144
11.1	Allgemeines	144

11.2	Methacrylnitril-Addukt <u>66</u>	146
11.3	Maleinsäure-dimethylester-Addukt <u>54</u>	149
11.4	Maleinsäure-dimethylester-Addukt <u>145</u>	151
11.5	Acrylnitril-Addukt <u>146</u>	154
12.	<u>Sigmatrope[3,3]-Umlagerung von Cycloaddukten des Isochinolinium-N-phenylimids</u>	155
12.1	Alte und neue Befunde	155
12.1.1	2-(N-Methylanilino)-1,2-dihydro-isochinolin als Modell	161
12.2	Primäraddukte olefinischer Dipolarophile	164
12.2.1	Fumarsäure-dimethylester-Addukt	164
12.2.2	Ethylen-Addukt	165
12.2.3	Acrylnitril-Addukt <u>73</u>	170
12.2.4	Acrylnitril-Addukt <u>72</u>	173
12.2.5	2-Chloracrylnitril-Addukt <u>62</u>	177
12.2.6	Umlagerung des Morpholinocyclohexen- und Morpholinocyclohepten-Addukts	180
12.2.7	Umlagerung des 3-Morpholinopenten-2-Addukts	183
12.3	Hydrazoumlagerungs-Produkte von Addukten acetylenischer Dipolarophile	188
13.	<u>Überführung des Maleinsäure-dimethylester- Addukts in den "gelben Körper"</u>	190
14.	<u>Sigmatrope[3,3]-Umlagerung von Primäraddukten des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids</u>	195

15.	<u>Sigmatrope [3,3]-Umlagerung von Primäraddukten</u>	
	<u>des Pyridinium-N-phenylimids</u>	197
15.1	Maleinsäure-dimethylester-Addukt	197
15.2	Fumarsäure-dinitril-Addukt	199
15.3	Acrylnitril-Addukt	201

EXPERIMENTELLER TEIL

16.	<u>Präparative Methodik, Darstellung und</u>	
	<u>Reinigung der Ausgangssubstanzen</u>	205
16.1	Chromatographische Verfahren	205
16.2	Lösungsmittel	205
16.3	Dipolarophile (Darstellung und Reinigung)	206
16.4	Darstellung der Arylhydrazine	207
16.5	2-Arylamino-isochinoliniumchloride	208
16.6	1-Arylamino-pyridiniumchloride	212
16.7	Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid	215
16.8	Pyridinium-N-(2-pyridyl)imid	217
16.9	Schwefelkohlenstoff-Addukte von N-Imiden	218
17.	<u>Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenyl-</u>	
	<u>imids</u>	222
17.1	Olefinische Dipolarophile	222
17.2	Winkelgespannte Dipolarophile	251
17.3	Acetylenische Dipolarophile	253
17.4	Heteromehrfachbindungen	259

18.	<u>Cycloadditionen des Isochinolinium-N-(2-pyri-</u> <u>dyl) imids</u>	261
18.1	Olefinische Dipolarophile	261
18.2	Acetylenische Dipolarophile	276
18.3	Erfolglose Umsetzungen mit Isochinolinium- N-(2-pyridyl)imid	279
19.	<u>Cycloadditionen des Pyridinium-N-phenylimids</u>	279
20.	<u>Cycloadditionen des Pyridinium-N-(2-pyridyl)-</u> <u>imids</u>	289
21.	<u>Sigmatrope [3,3]-Umlagerungen</u>	293
	ZUSAMMENFASSUNG	312
	LITERATURVERZEICHNIS	315

1. EINLEITUNG UND PROBLEMESTELLUNG

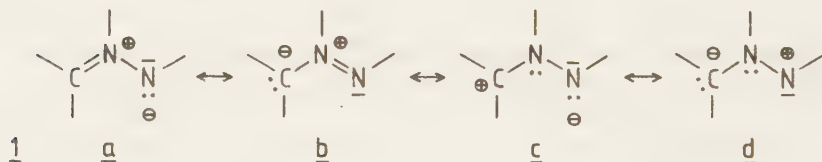
1.1 Azomethin-imine als 1,3-Dipole

Das von HUISGEN ¹⁻²⁾ Anfang der 60er Jahre erkannte, zu 5-glied-rigen Ringen führende Prinzip der 1,3-dipolaren Cycloaddition besitzt erhebliche Spannweite. Zahlreiche Heterocyclen wurden inzwischen nach diesem Prinzip im Münchner Laboratorium und an-derenorts dargestellt. Wie die DIELS-ALDER-Reaktion gehört die 1,3-dipolare Cycloaddition dem elektronischen Typ $\pi^4_s + \pi^2_s$ an und vermag im Rahmen der WOODWARD-HOFFMANN-Regeln ³⁾ als ther-misch erlaubte Mehrzentrenreaktion abzulaufen. 1,3-Dipole sind isoelektronisch mit dem Allylanion (π^4) und lassen sich durch zwitterionische Oktett-Grenzformeln beschreiben. Der Verlust von Formalladungen im Zuge der Umsetzung mit einer Mehrfach-bindung (π^2), aus der zwei neue σ -Bindungen hervorgehen, trägt zur Triebkraft der Cycloaddition bei.



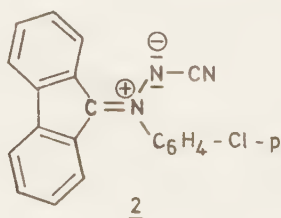
Es gibt 1,3-Dipole vom Propargyl-Allenyl-Typ, die Stickstoff als Mittelatom tragen, sowie solche vom Allyl-Typ, bei denen unter Beschränkung auf die Elemente der ersten Langperiode Sauerstoff und Stickstoff die Rolle des Mittelatoms b überneh-men. Im Rahmen der genannten Beschränkung findet man diesen Allyl-Typ in zwölf 1,3-Dipolen realisiert ¹⁾. Azomethin-imine

1 sind Vertreter dieser Klasse und gehören neben den Nitril-
iminen, welche sich durch eine zusätzliche Doppelbindung von
ihnen unterscheiden, zu den intensiv untersuchten Testfällen.

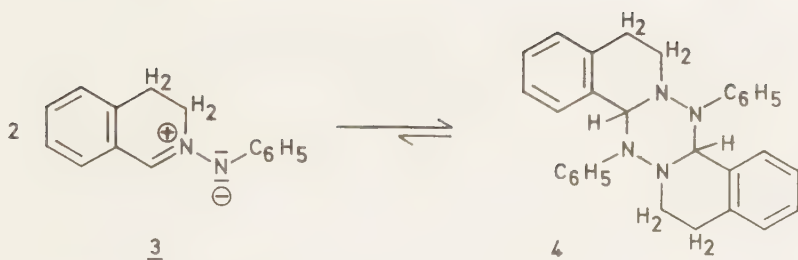


Die höhere Elektronegativität des Stickstoffs gegenüber Kohlen-
stoff läßt ein größeres Gewicht der Oktettformel 1a im Modell
der Mesomerielehre erwarten.

Die C,C,N^α-Triaryl-N^β-cyan-azomethin-imine waren die ersten
stabilen, kristallinen Vertreter, die sich durch eine hohe
1,3-dipolare Reaktivität auszeichneten. Die Verbindung 2 dien-
te als Modell und wurde in hohen Ausbeuten an zahlreiche Ty-
pen von Dipolarophilen addiert ^{4,5)}.



Die Azomethin-imine aus der Reihe der 3,4-Dihydro-isochino-
linium-N-arylimide, z.B. 3, sind hochreaktiv und wurden von
GRASHEY ^{6,7)} im Münchner Laboratorium untersucht. Bietet man
kein Dipolarophil an, erfolgt Kopf-Schwanz-Dimerisation zu

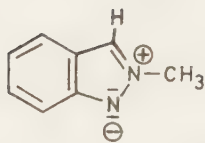


Hexahydrotetrazinen, z.B. 4, die in Lösung im Gleichgewicht mit dem 1,3-Dipol stehen ⁸⁾. Solche Hexahydrotetrazine sind erstmals 1958 von SCHMITZ ⁹⁾ beschrieben worden.

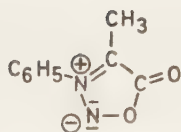
1.2 In Heteroaromaten einbezogene Azomethin-imine

Das Azomethin-imin-System 1 kann ganz, teilweise oder gar nicht in ein aromatisches System einbezogen sein. In 2 und 3 treten zwar stabilisierende aromatische Substituenten auf; die Gruppierung des Azomethin-imins selbst ist jedoch nicht Teilstück eines Aromaten. Dagegen ist im 2-Methylindazol (5) ¹⁰⁾ und den Sydnonen ¹¹⁾, z.B. 6, der 1,3-Dipol ganz in ein aromatisches Ringsystem einbezogen. Cycloadditionen werden hier gegen den Widerstand der aromatischen Mesomerie erzwungen, was die hohe Triebkraft dieses Reaktionstyps widerspiegelt. Der Verlust der Mesomerieenergie vermindert jedoch die 1,3-dipolare Aktivität, verglichen mit 2 und 3, und engt die Palette der Dipolarophile ein.

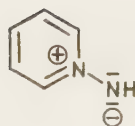
Das Pyridinium-N-imid (7) kann als Prototyp einer Klasse von Azomethin-iminen gelten, bei der die CN-Doppelbindung in ein heteroaromatisches System einbezogen ist. Im Münchner Labora-



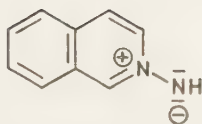
5



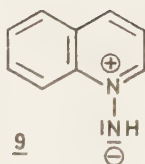
6



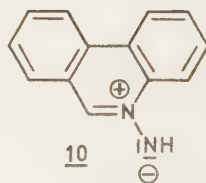
7



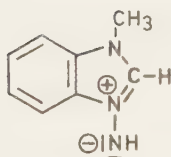
8



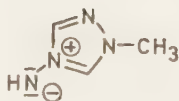
9



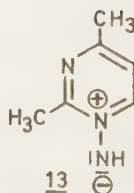
10



11



12



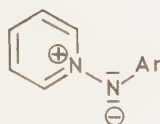
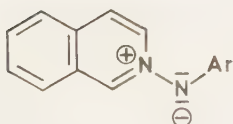
13

torium wurde das nicht isolierbare 7 untersucht sowie die verwandten Systeme 8 - 10. Letztere dimerisieren wie 3 zu Hexahydrotetrazinen. Obwohl die 1,3-Dipole nicht direkt nachweisbar sind, verhalten sich die Lösungen wie man es von freien Azomethin-iminen erwartet ¹²⁾.

Das 1-Methyl-benzimidazolium-3-imid (11) ^{13,14)}, 1-Methyl-4H-1,2,4-triazolium-4-imid (12) ¹⁴⁾ und das 4,5-Dimethyl-pyrimidinium-1-imid (13) ¹⁵⁾ bieten eine Analogie zu 7 - 10.

1.2.1 Isochinolinium- und Pyridinium-N-arylimide

Stabiler als die unsubstituierten Imide 7 - 13 sind die tiefroten, teilweise isolierbaren N-Arylimide 14 - 22, die durch Einwirkung von Basen auf die entsprechenden Hydrohalogenide - einer beständigen Lagerform - freigesetzt werden können. Das Isochinolinium-N-phenylimid (14) wurde schon 1913 von ZINCKE und WEISSPFENNIG ¹⁶⁾ als tiefrote, instabile amorphe Masse beschrieben, allerdings ohne genaue Kenntnis der Struktur und nicht als analysenreine Verbindung. BAST ¹⁰⁾ gelang im Münchner Laboratorium beim Studium der N-Arylimide 14, 16 und 17 die Isolierung der karminroten, kristallinen p-Nitrophenyl-Verbindung 17; BEYER erwähnte die für die Isolierung hinreichende Stabilität der freien 1,3-Dipole 18 und 20 - 22 ^{17,18)}.

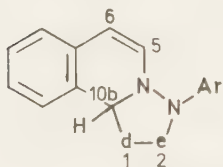


	Ar
<u>14</u>	C ₆ H ₅
<u>15</u>	C ₆ H ₄ -CH ₃ -p
<u>16</u>	C ₆ H ₄ -Cl-p
<u>17</u>	C ₆ H ₄ -NO ₂ -p
<u>18</u>	2-Pyridyl

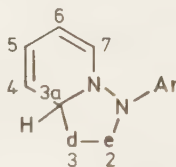
	Ar
<u>19</u>	C ₆ H ₅
<u>20</u>	C ₆ H ₄ -NO ₂ -p
<u>21</u>	C ₆ H ₃ -(NO ₂) ₂ -2,4
<u>22</u>	2-Pyridyl

Während olefinische Diplarophile mit 14 - 18 zu Pyrazolidin-

abkömmlingen, den 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]-isochinolinen 23 führen, liefern 19 - 22 1-Aryl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridine des Typs 24.



23



24

Cycloadditionen mit 14, 16 und 17 wurden von BAST ¹⁰⁾ und DURST ¹⁹⁾ im Münchner Laboratorium untersucht. Der mangelnde Abschluß dieser Arbeiten machte ein weiteres Studium erforderlich. Mit 18 und 22, Stellvertretern einer Reihe von N-Heteroaryl-imiden, die von BEYER ¹⁸⁾ erschlossen wurde, fielen mir, wie sich später herausstellte, wertvolle Modelle in die Hand.

Im Zuge der Cycloaddition vermindert der Verlust an aromatischer Resonanzenergie die 1,3-dipolare Aktivität. Welchen Einfluß hat nun der zugrundeliegende Heteroaromat auf die Reaktivität des 1,3-Dipols? Der geringere Verlust an Mesomerieenergie bei den Azomethin-iminen 14 - 18 der Isochinolinium-Reihe läßt eine höhere Reaktivität erwarten als bei den Pyridinium-N-arylimiden 19 - 22. Eine systematische Erschließung der Cycloadditionen von 14 und 19 gehörte zu den Zielen dieser Arbeit.

Die Versuche von BAST ¹⁰⁾ und DURST ¹⁹⁾ vermittelten kein geschlossenes Bild vom Einfluß der Substituenten auf die Aktivität dipolarophiler Systeme. Vor allem die elektronen-reichen

Olefine wurden vernachlässigt. Die Reaktionsträgheit gewöhnlicher Olefine gegenüber 14 legt nahe, daß man es mit einem 1,3-Dipol des Typs II der MO-Störungstheoretischen Klassifizierung nach SUSTMANN ²⁰⁾ zu tun hat. Beide Grenzorbital-Wechselwirkungen von 1,3-Dipol und Dipolarophil beeinflussen dabei die Energie des Übergangszustandes. Sowohl elektronen-liefernde als auch elektronen-anziehende Substituenten steigern die dipolarophile Aktivität. Diese Überlegungen sollten an den Titelverbindungen geprüft werden.

1.2.2 Regio- und Stereochemie der Primäraddukte

Orientierungsphänomene bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen sind für den Theoretiker und den Synthetiker gleichermaßen wichtig. Mesomerieformeln geben keine vernünftige Antwort zu Fragen der Regiochemie, denn die Termini des 1,3-Dipols sind ambivalent ²⁾. Die MO-Störungstheorie bietet den Schlüssel zur Lösung des Problems, wie für die 1,3-dipolare Cycloaddition erstmals von BASTIDE ²¹⁾ und HOUK ²²⁾ gezeigt. Neben der günstigsten Grenzorbital-Wechselwirkung von 1,3-Dipol und Dipolarophil ist die Größe der Atomorbitalkoeffizienten an den Termini ausschlaggebend für die Orientierung; diejenige HO-LU-Kombination ist die günstigere, bei der "groß mal groß" und "klein mal klein" zusammentreten.

Die Azomethin-imine 2 und 3 sind "bidirektional", d.h. sie nehmen donor- und akzeptor-substituierte Ethylene und Acetylene in verschiedenen Richtungen auf. Ähnliches deutete sich nach den Befunden von DURST ¹⁹⁾ für die Isochinolinium-N-arylimide

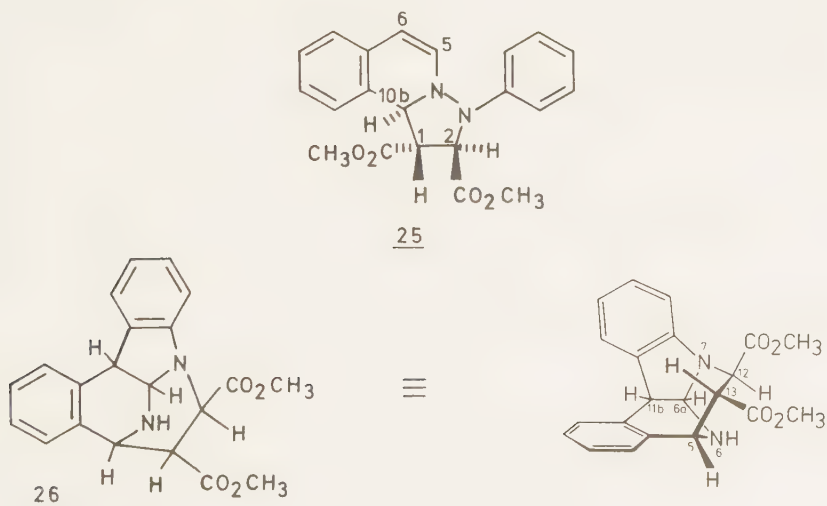
an. Elektronen-liefernde Substituenten erscheinen in Position 2, elektronen-ziehende Reste in Position 1 von 23. Diese Umkehr der Additionsrichtung ist keineswegs selbstverständlich, wie ein Vergleich mit den Nitrilimininen lehrt. Diese nehmen elektronen-arme und elektronen-reiche Dipolarophile in gleicher Richtung auf ²³⁾. Strikte Unidirektionalität gibt es - streng genommen - bei keinem 1,3-Dipol, aber die Umkehrpunkte können auf der Skala der Dipolarophile sehr verschieden liegen.

Es galt, diesen Punkt des "Umklappens" der Additionsrichtung für die 1,3-Dipole 14 und 19 näher festzulegen. Darüber hinaus gibt es für die meisten Dipolarophile, nämlich solche, bei denen im Zuge der Cycloaddition neue Chiralitätszentren entstehen, zwei Möglichkeiten des räumlichen Ablaufs, die angesichts der Chiralität der Position 1ob bzw. 3a in 23 und 24 zu diastereomeren Addukten führen können. Solche Gemische wurden u.a. von GRASHEY ⁷⁾ bei Cycloadditionen von 3 beobachtet. Eine sorgfältige Studie sollte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie die Fragen nach Regio- und Stereochemie von Verbindungen des Typs 23 und 24 beantworten. Eine konfigurative Klärung der Cycloaddukte, die sich von 19 und 22 ableiten, fehlte bislang ganz. Auf die nie durchbrochene Konfigurationserhaltung des olefinischen Partners bei konzertierten Cycloadditionen sei besonders hingewiesen.

1.3 Sigmatrope [3,3]-Umlagerung von Primäraddukten

Die spektroskopischen Eigenschaften der Cycloaddukte des Isochinolinium-N-phenylimids (14) mit Acetylendicarbonsäure- und

Phenylpropioisäureester standen nicht mit der Struktur 23 ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$) in Einklang ^{10,19}). Die isolierten Verbindungen waren das Ergebnis einer zunächst rätselhaften, tiefgreifenden Gerüstumlagerung. Das faßbare Primäraddukt 25 des Isochinolinium-N-phenylimids (14) mit Fumarsäure-dimethylester ließ sich säurekatalysiert zu 26 isomerisieren. DURST ¹⁹) schlug diese Formel vor; er vermutete eine der FISCHERSchen Indolsynthese verwandte Hydrazoumlagerung, bei der die schwache NN-Bindung geöffnet und eine Umlagerung unter Einbeziehung des Phenylringes erfolgt.



LINDNER ²⁴) klärte die konfigurativen Beziehungen von 26 zu einem Produkt alkalischer Isomerisierung. Eine von KARLE und FLIPPEN ²⁵) ausgeführte Röntgenstrukturanalyse des isomerisierten Fumarsäure-dimethylester-Adduktes bestätigte mit Struktur 26 den Formelvorschlag von DURST ¹⁹) und gestattete die Ermittlung der relativen Konfiguration von 25.

Mein Ziel war es, den strukturellen Zusammenhang des Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester- und Phenylpropionlsäure-methylester-Adduktes mit den säureisomerisierten Ethylencarbonsäureester-Addukten vom Typ 26 herzustellen und die Konfiguration der Hydrazoumlagerungs-Produkte aus anderen Primäraddukten olefinischer Dipolarophile zu klären. Schließlich sei erwähnt, daß DURST ¹⁹⁾ das 25 entsprechende Primäraddukt des Maleinsäure-dimethylesters mit Säure in einen kristallinen "gelben Körper" überführte, der um $C_3H_2O_2$ reicher als das erwartete umgelagerte Produkt war.

Pyrazolidin-Abkömmlinge vom Typ 24 wurden bisher strukturell kaum untersucht. Es lag nahe, die Übertragbarkeit der Hydrazoumlagerung auf diese Verbindungen zu prüfen.

2. Darstellung und Eigenschaften von Isochinolinium- und Pyridinium-N-arylimiden

2.1 2-Arylamino-isochinoliniumchloride

ZINCKE und WEISSPFENNIG ¹⁶⁾ beschrieben 1913 das 2-Anilino-isochinoliniumchlorid (33), welches die Autoren in mehreren Stufen ausgehend von Isochinolin und Phenylhydrazin erhielten (s. Tab. 1.). BAST ¹⁰⁾ bediente sich eines alternativen Verfahrens von GRASHEY ⁷⁾, bei dem man 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze mit Nitrosobenzol zu den aromatischen Isochinolinium-salzen dehydrierte.

Die Methode von ZINCKE erwies sich bei späteren Untersuchungen des Münchner Arbeitskreises ¹⁹⁾ als rationeller Weg, der

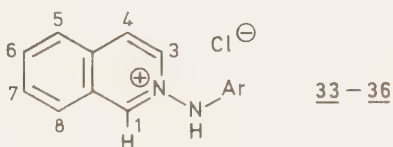
auch in der vorliegenden Arbeit beschriftet wurde. Umsetzungen mit monosubstituierten Arylhydrazinen machten die 2-Arylamino-isochinoliniumsalze der Tab. 1 in Ausbeuten von 71 - 85 % bequem zugänglich. Allerdings ergab sich eine Beschränkung in der Variation des Arylrestes. Es fiel auf, daß BEYER ¹⁸⁾, der zahlreiche 2-Arylamino-isochinoliniumsalze nach der Methode von ZINCKE darstellte, neben Phenylhydrazin nur elektronen-arme heterocyclische Arylhydrazine einsetzte. Bei Versuchen mit p-Anisylhydrazin und 1-Naphthylhydrazin faßte ich nur die Hydrazon-Zwischenstufen 31 und 32. Der Cyclisierungsschritt in alkoholischer Salzsäure führte zu nicht identifizierten Substanzen.

Die leichte Deprotonierbarkeit der gut lagerfähigen, wasserlöslichen 2-Arylamino-isochinoliniumchloride mit wässriger Sodalösung oder Triethylamin macht sie zu guten Azomethinimin-Generatoren. Läßt man auf eine Suspension der Salze etwa in Methylenchlorid Triethylamin einwirken, kommt es unter Deprotonierung zur Bildung der tiefroten Azomethinimine. Führt man diese Reaktion in Gegenwart von Dipolarophilen durch, wobei die Base tropfenweise über Stunden zugefügt wird, lassen sich über eine kleine Stationärkonzentration des 1,3-Dipols zahlreiche Cycloadditionen durchführen (in situ-Technik). Die mehr oder weniger schnell (12 h bis wenige s) erfolgende Entfärbung oder Farbaufhellung der Lösung erlaubt ein bequemes Verfolgen des Fortschreitens der Reaktion.

Die Isolierung von freien N-Arylimiden gelingt nur in einigen Fällen. Bei den bereits erwähnten, von GRASHEY ⁷⁾ untersuch-

ten 3,4-Dihydro-isochinolinium-N-arylimiden, z.B. 3, vereitelte die hohe Dimerisierungstendenz zu Hexahydrotetrazinen die Isolierung der freien Azomethin-imine. Das Gleichgewicht zwischen 3 und 4 lag bei Raumtemperatur stark auf der Seite des Dimeren. Die beim Aufwärmen auftretende reversible Farbvertiefung von 4 macht die Mobilität des von SCHIFFER ⁸⁾ gemessenen Gleichgewichts deutlich.

Wie schon erwähnt, gelang BAST ¹⁰⁾ die Isolierung der N-(p-Nitrophenyl)-Verbindung 17. Der in wässriger Lösung von 2-(p-Nitranilino)isochinoliniumbromid durch Zusatz von Sodalösung ausgefällte Niederschlag wurde in Methylenchlorid eingeschüttelt und mit Ether kristallin ausgefällt. Entsprechende Versuche mit der p-Chlorphenyl-Verbindung 16 schlugen fehl.



Tab. 2. Chemische Verschiebungen (in τ) von 2-Arylaminoisochinoliniumchloriden in CH_3OD mit TMS als internem Standard

Ar	1-H	3-H bis 8-H	Ar-H	Nr.
C_6H_5	s -0.16	m 1.37-2.08	m 2.52-3.18	<u>33</u>
$\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-p}$	s -0.13	m 1.40-2.08	*) 2.87, 3.12	<u>34</u>
$\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-p}$	s -0.24	m 1.25-2.00	*) 1.81, 3.04	<u>35</u>
2-Pyridyl	s -0.17	m 1.28-1.90	m 1.80-2.98	<u>36</u> **)

*) AA'BB'-System

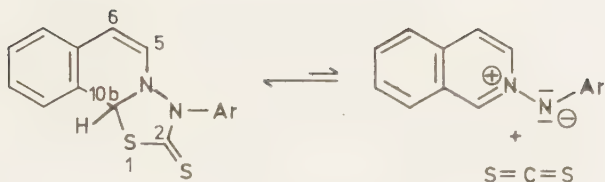
**) Dichlorid in CH_3OD mit 10% D_2O

Die Interpretation der ^1H -NMR-Spektren von 2-Arylamino-iso-chinoliniumchloriden stützt sich auf die bekannten Daten des Isochinolins ²⁵⁾ (s. Tab. 2). Im Vergleich ist das 1-H im Mittel um 1.0 ppm zu tieferem Feld verschoben, wohl als Folge der Iminium-Natur des benachbarten Stickstoffs mit seiner erhöhten Elektronegativität. Die geringfügige Verbreiterung der 1-H-Singulets rührt von der auch im Isochinolin auftretenden Allylkopplung mit 3-H her (ca. 0.8 Hz). Für die restlichen Wasserstoffe können wegen Signalhäufung nur Bereiche angegeben werden.

2.2 Isochinolinium-N-phenylimid und CS_2 -Addukt

Isochinolinium-N-phenylimid wurde 1913 von ZINCKE ¹⁶⁾ durch Sodalösung aus wässriger Lösung des 2-Anilino-isochinoliniumchlorids (33) als amorpher, tief rotbrauner Niederschlag ausgefällt, aber nicht analysenrein erhalten. Spätere Versuche von BAST ¹⁰⁾ sowie eigene Bemühungen zur Reindarstellung schlugen fehl. Die charakteristische rote Farbe von 14 in verschiedenen Solvenzien ging in einigen Tagen in ein dunkles Braun über.

Einen Weg zur Bereitung einer stabilen, neutralen Azomethinimin-Lagerform wiesen Kristallisationsversuche von in Schwefelkohlenstoff eingeschütteltem 14. Mit einer Ausbeute von maximal 86 % wurde das kristalline Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 isoliert. Das gelbe 2,3-Dihydro-3-phenyl-10bH-1,3,4-thiadiazolo[2,3-a]isochinolin-2-thion (37) war in reinem Schwefelkohlenstoff wenig löslich. Es war daher erforderlich, das



	Ar	
<u>37</u>	C ₆ H ₅	<u>14</u>
<u>38</u>	C ₆ H ₄ -CH ₃ -p	<u>15</u>

aus 33 freigesetzte Imid 14 mit viel Schwefelkohlenstoff zu extrahieren. Erwärmte man diese kalte, gelbbraune Lösung, trat reversibel die rote Färbung des freien Betains auf. In allen anderen organischen Lösungsmitteln erfolgte die Rückspaltung bereits bei Raumtemperatur. Auch der Schmelzvorgang war unter Rotfärbung von Abgabe des Schwefelkohlenstoffs begleitet. Die Kristalle von 37 sind bei Raumtemperatur haltbar.

Die ausgeprägte dipolarophile Aktivität der CS-Doppelbindung verrät sich gegenüber 14 in der hohen Mobilität der Gleichgewichtseinstellung mit Schwefelkohlenstoff. Additionsversuche mit anderen Thiocarbonylverbindungen schlugen fehl, wofür wohl thermodynamische Gründe verantwortlich sind. Die bei 37 angenommene Additionsrichtung stützt sich auf die Analogie mit den gesicherten Schwefelkohlenstoff-Addukten der 3,4-Dihydroisochinolinium-N-arylimide von GRASHEY ⁷⁾.

Das ¹H-NMR-Spektrum einer tiefroten Lösung von 37 in Deuteriochloroform lehrt, daß das Gleichgewicht noch stark auf der Seite des Cycloadduktes liegt; Vergleich mit dem Spektrum einer

gesättigten Lösung von 37 in Schwefelkohlenstoff zeigt keinen Unterschied. Signale von freiem 14 sind - vermutlich wegen zu geringer Konzentration - nicht zu erkennen. Das charakteristische AB-System der olefinischen Wasserstoffe in den Positionen 5 und 6 tritt mit einer Kopplung von 8.0 Hz auf. Die Zuordnung gründet sich auf die für β -Vinylprotonen in Enaminen typische Hochfeldverschiebung. Danach erscheint in Deuteriochloroform das 6-H bei τ 4.10 und das 5-H bei 3.90, letzteres zusätzlich etwas verbreitert durch das Kernquadrupolmoment des benachbarten Stickstoffs. Das Singulett bei τ 2.96 für 10b-H zeigt die Nachbarschaft von Phenyl, S- und N-Funktion an.

Besondere Beweiskraft für 37 besitzt das ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3). Dort findet man im Bereich des sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffs ein Dublett bei δ 71.54, das nur C-10b zugeordnet werden kann. C-2 erscheint als Singulett bei δ 192.18 in einem für Thiocarbonyl-Kohlenstoffe typischen Bereich ²⁶⁾. Das Dublett des hochfeldverschobenen Enamin- β -Kohlenstoffs (C-6) ist bei δ 108.12 zu erkennen, während das C-5 im Bereich der Aromaten-C verschwindet. Den dominierenden Signalen von 37 überlagern sich mehrere kleinere Peaks, die wohl dem im Gleichgewicht befindlichen 14 entstammen.

Für 37 in Chloroform wurden langwellige Absorptionen bei 405 und 470 nm ermittelt, die bis 650 nm reichen. In Chlorbenzol ermittelte man ähnlich breite Banden bei 410 und 480 nm, für die freies 14 verantwortlich sein dürfte. SCHIFFER ⁸⁾ gab für das 3,4-Dihydro-isochinolinium-N-phenylimid (3) eine Absorption bei 415 nm in Chlorbenzol an. Im UV-Spektrum des struk-

turell verwandten Isochinolinium-2-(phenylcarbamoyl)imid findet sich die langwelligste Bande bei 380 nm ¹²⁾.

Die Mobilität des Gleichgewichts, verbunden mit der guten Lagerbeständigkeit, machte 37 zu einer wertvollen neutralen Quelle für 14, besonders zur schonenden Darstellung labiler Cycloaddukte unter Ausschluß protischer Solvenzien. Der freiwerdende Schwefelkohlenstoff stört nur selten, z.B. wenn Amine oder Enamine zugegen sind. Es war sogar möglich, zahlreiche Cycloadditionen im Sinne einer Titration mit dem Dipolarophil durchzuführen, wobei der Farbumschlag von rot nach blaßgelb den Äquivalenzpunkt anzeigte. Diese Technik erwies sich - direkt im NMR-Probenrohr, etwa in Deuteriochloroform, durchgeführt - als vorteilhaft zur vollständigen Produktanalyse. Diastereomeren-Verhältnisse und Folgereaktionen wurden so ermittelt.

2.3 Isochinolinium-N-(p-tolyl)imid und -N-(p-nitrophenyl)-imid

Das aus 34 analog zu 14 freigesetzte, rotbraune 15 zeigte ähnliche Eigenschaften. Ein kristallines Schwefelkohlenstoff-Addukt 38 wurde zu 82 % erhalten. Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) ist neben dem scharfen Singulett der Methylgruppe bei τ 7.63 gerade noch ein kleines Signal zu erkennen, das wohl der Methylgruppe des im Gleichgewicht befindlichen 1,3-Dipols 15 zugeordnet werden muß.

Die UV-Absorptionen bei 402 und 480 nm in Chlorbenzol werden analog 14 dem freien Betain zugeordnet.

DURST ¹⁹⁾ fand im ¹H-NMR-Spektrum des karminroten 17 in Dimethylsulfoxid ein Singulett bei τ 0.27, welches er trotz der ungewöhnlichen Hochfeldlage dem 1-H in 17 zuordnete; das A¹BB¹-System der p-Nitrophenyl-Wasserstoffe war gut zu erkennen. In der Tat könnte die Ursache der für die Isolierung von 17 hinreichenden Stabilität darin liegen, daß die p-Nitrogruppe die anionische Ladung der Imidfunktion stabilisiert.

Bei der Wiederholung fand ich im ¹H-NMR-Spektrum der gesättigten Lösung des in CCl₃ schwerlöslichen 17, nach BAST ¹⁰⁾ hergestellt, keinerlei Hinweise auf freien 1,3-Dipol. Nur die Lösung von frisch extrahiertem 17 in Methylenchlorid (CH₂Cl₂) zeigte für kurze Zeit Signale des Monomeren. Hier erscheint das 1-H als Singulett bei τ 0.78 und das A¹BB¹-System des p-Nitrophenylrestes bei 2.14 und 3.62. Nach 30 Minuten waren diese Signale zugunsten breiter, unspezifischer Banden verschwunden. Ich unternahm keine weiteren Versuche zur Aufklärung der Struktur von gealtertem, karminrotem Isochinolinium-N-(p-nitrophenyl)-imid (17). Es sei betont, daß es in Lösung noch als 1,3-Dipol reagiert.

Ein Schwefelkohlenstoff-Addukt von 17 konnte nicht nachgewiesen werden. Die geringe Löslichkeit in Schwefelkohlenstoff verbot die für 37 und 38 beschriebene Arbeitsweise. Frisch dargestelltes 17 blieb auch nach mehrstündigem Rühren mit Schwefelkohlenstoff unverändert. Das ¹H-NMR-Spektrum der gelbbraunen Lösung gab keinen Hinweis auf ein Cycloaddukt.

2.4 Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid

BEYER ¹⁸⁾ isolierte aus 2-(2-Pyridinioamino)isochinoliniumdichlorid (36) nach Ausfällen mit Alkali und Kristallisation aus heißem Wasser die "freie Base" mit Schmelzpunkt 116°C. Bei eigenen Versuchen, ein 37 entsprechendes Cycloaddukt aus in Schwefelkohlenstoff eingeschütteltem 18 darzustellen, erhielt ich nach sofortigem Abkühlen auf -18°C nach 2 Tagen feine, orangerote Nadeln vom freien 1,3-Dipol mit Schmelzpunkt 126 - 130°C. Ließ man die Lösung vor dem Abkühlen einen Tag bei Raumtemperatur stehen, erfolgte keine Kristallisation mehr.

Die spektralen Daten der frisch bereiteten Verbindung sprechen für freies, monomeres Imid 18. Die Interpretation des ¹H-NMR-Spektrums (CDCl₃, Abb. 1) stützt sich auf die bekannten Daten von 2-Aminopyridin und Isochinolin ^{26,27)}. Im Tieffeldbereich treten vier Signalgruppen mit den Flächenverhältnissen 1:2:6:2 auf. Das Signal mit angedeuteter Allylkopplung bei τ -0.58 ist dem 1-H zuzuordnen; infolge der Nachbarschaft des stark elektronegativen Iminium-Stickstoffs erscheint das einzelne Proton im Vergleich mit Isochinolin um 1.43 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die beiden Signale bei τ 1.76 und 1.98 dürften auf 3-H des Isochinolin-Teils und 6'-H des Pyridylrestes zurückgehen. Das Doppeldublett bei τ 1.76 kommt der entsprechenden Lage im Isochinolin (1.55) nahe. Der "Dacheffekt" der kleinen Allylkopplung von 1.5 Hz weist auf das 1-H als Kopplungspartner und stützt zusammen mit der kleinen Multiplizität die getroffene Zuordnung. Die stärkere Auf-

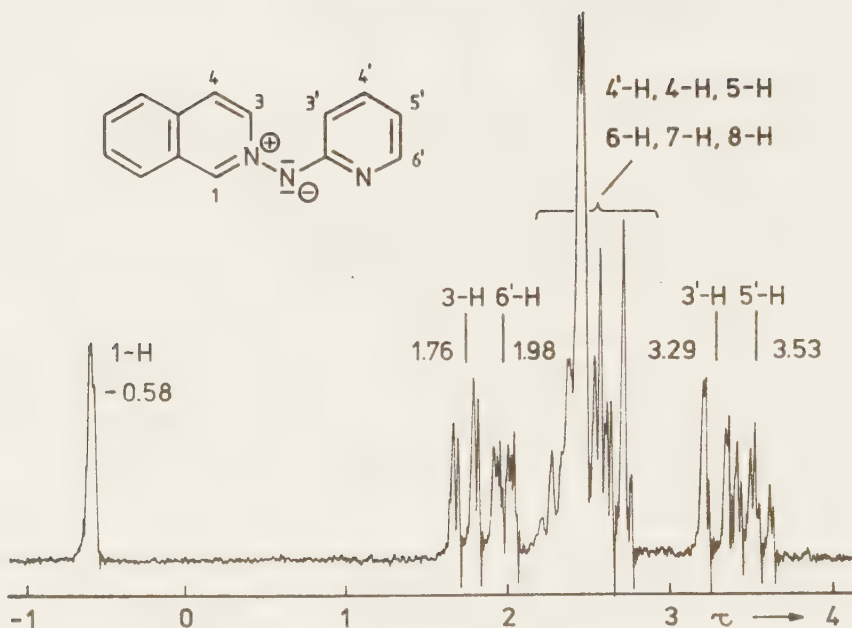


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)-imids (18) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

spaltung des Signals bei τ 1.98 durch die größere Anzahl kopplender Partner sowie die recht gute Übereinstimmung mit der chemischen Verschiebung des 6-H im 2-Aminopyridin (1.89, Dimethylsulfoxid) könnte man mit 6'-H im Pyridylrest in Verbindung bringen. Dem 2-Aminopyridin werden von der Aminogruppe Elektronen zugeführt. Deswegen erscheinen dort 3-H und 5-H hochfeldverschoben bei τ 3.30 und 3.40. Die Zuordnung von 3'-H und 5'-H in 18 gründet sich daneben auf die unterschiedliche Multiplizität, die für 5'-H infolge der größeren Anzahl von Kopplungspartnern eine stärkere Signalaufspaltung erwarten läßt. An der Signalfläche des Multipletts bei τ 2.22 -

2.77 sind die restlichen 6 aromatischen Protonen beteiligt.

Die Lichtabsorption frischer Lösungen von 18 in Chloroform zeigt ein Maximum bei 460 nm ($\log \epsilon = 4.20$), das in Chlorbenzol stark verbreitert erscheint unter Ausbildung einer flachen Mulde zwischen 450 und 467 nm.

Ein nach Tagen erneut registriertes ^1H -NMR-Spektrum der noch immer tiefroten Lösung von 18 in Deuteriochloroform wies neue Signale neben denen von 18 auf. Die Verminderung des charakteristischen Tieffeldsignals bei $\tau -0.58$ zugunsten eines von den später zu besprechenden Cycloaddukten her bekannten AB-Systems bei τ 3.78 und 4.57 ($J = 7.5$ Hz) legte die Bildung eines Dimeren nahe (s. Abb. 2). Die genannten Signale sind den Vinylprotonen der Enamin-Doppelbindung in den Positionen 5 und 13 (τ 4.57) bzw. 6 und 14 (τ 3.78) des symmetrischen Moleküls zuzuordnen. Das erwartete Singulett für 8a-H und 16a-H ist wegen Überlappung mit den aromatischen Wasserstoffen nicht auszumachen. Die für diese Protonen extreme Tieffeldlage zwischen τ 2.60 und 3.00 geht neben dem entschirmenden Einfluß eines Phenytringes und zweier Stickstoffatome auf einen später zu besprechenden zusätzlichen Entschirmungsbeitrag von etwa 1 ppm durch den Pyridylrest zurück (vgl. S. 33).

Gute Beweiskraft für 39 besitzt das ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3), das im Bereich gesättigter Kohlenstoffatome bei δ 71.49 ein Dublett erkennen läßt, das von den Methin-C-Atomen 8a und 16a herrührt. Im $\text{sp}^2\text{-C}$ -Bereich kann mit Sicherheit nur das Dublett der hochfeldverschobenen β -Enamin-Positionen (C-5 und C-13) bei δ 98.84 zugeordnet werden.

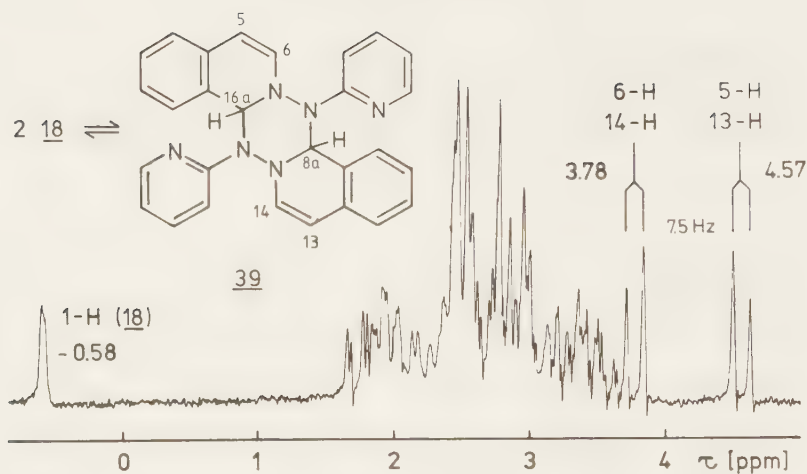
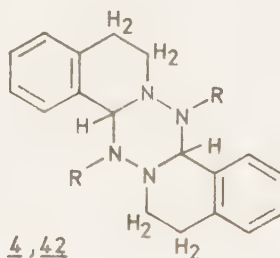
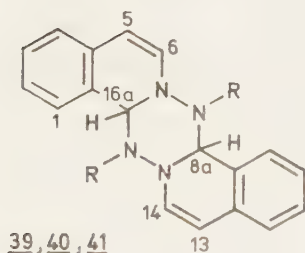


Abb. 2. ^1H -NMR-Spektrum einer 36 Stunden alten 1.2 M Lösung von 18 in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

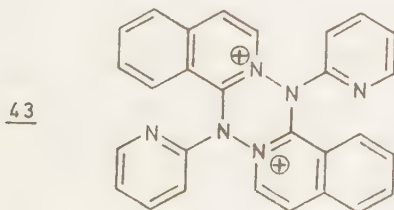
Tab. 3 zeigt zu Vergleichszwecken ^1H -NMR-spektroskopische Daten einiger bekannter Hexahydrotetrazine. Beim Dimern des 3,4-Dihydro-isochinolinium-N-phenylimids (3) begegnet man einem nicht ganz geklärten Phänomen. Im ^1H -NMR-Spektrum einer 0.52 M Lösung von 4 in Deuteriochloroform treten zwei Singuletts im Verhältnis 59:41 bei τ 4.32 und 4.63 auf ²⁸⁾. Die Summe beider Signale entspricht den zwei Wasserstoffen in Stellung 8a und 16a. Ursache der Aufspaltung könnte ein Gemisch zweier stereoisomerer Hexahydrotetrazine sein.

Tab. 3. ^1H -NMR-spektroskopische Daten von Hexahydrotetra-
zinen (τ -Werte) in CDCl_3 mit TMS als internem
Standard



R	8a-, 16a-H	5-, 13-H	6-, 14-H	Nr.	Lit.
H	4.14	4.60	3.54	<u>40</u>	12)
CH_3	3.44	4.89	3.29	<u>41</u>	28)
2-Pyridyl	?	4.57	3.78	<u>39</u>	
$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	3.97	-	-	<u>42</u>	28)
C_6H_5	4.32, 4.63	-	-	<u>4</u>	28)

Im Massenspektrum von 39 tritt der sehr kleine, um zwei Masseinheiten verminderte Molekülpeak m/e 440 (442 fehlt) auf. Basispeak ist der des Isochinolins (m/e 129). Mit 84 % Intensität tritt m/e 220 auf, bei dem es sich wahrscheinlich um das doppelt geladene Kation 43 handelt.



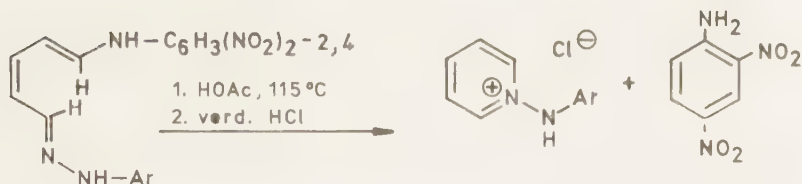
Liegt ein Gleichgewicht zwischen 18 und 39 vor ? SCHIFFER ⁸⁾ ermittelte für 3 $\rightleftharpoons$ 4 die Gleichgewichtskonstante aus der Konzentrationsabhängigkeit der langwelligen Lichtabsorption von 3. Leider ließ sich reines 39, das farblos sein sollte, nicht erhalten; Proben, die man aus einige Tage alten Lösungen von 18 in Chloroform isolierte, waren stets durch Beimengung von freiem 1,3-Dipol 18 rot gefärbt. Versuche, die Assoziationskonstante des reinen 18 in Chlorbenzol bei Temperaturen zwischen 25 °C und 80 °C zu bestimmen, scheiterten wegen schleichender, Tage anhaltender Abnahme der Extinktionswerte bei 460 nm. Änderungen der Temperatur bei einer Probe zwischen 25 °C und 80 °C durch wiederholtes Aufheizen und Abkühlen lieferte keine reproduzierbaren Werte.

Geeigneter waren die ¹H-NMR-Signale bzw. Integrale des Tieffeldprotons 1-H von 18 und das auf 39 zurückgehende AB-System der Vinylprotonen (vergl. Abb. 2). Die langsame Abnahme von 1-H bei τ -0.58 (CDCl₃) war mit der Vergrößerung des 5-H und 13-H von 39 bei τ 4.57 zeitlich gekoppelt. In der 1.2 M Lösung von reinem 18 ging dessen Anteil nach 36 h auf 46 % und nach 110 h auf 42 % zurück.

2.5 1-Arylamino-pyridiniumchloride

Die Darstellung des 1-Anilino-2,4,6-triphenyl-pyridinium-iodids geht auf SCHNEIDER ²⁹⁾ im Jahre 1924 zurück. Der Zugang zu unsubstituierten 1-Arylamino-pyridinium-salzen folgt dem bewährten Verfahren, das schon für die Isochinolinium-chloride 33 - 36 beschrieben wurde und von Pyridin anstelle Isochinolin ausgeht (vergl. Tab. 1). ZINCKE ³⁰⁾ gelangte durch Einwirkung von

Phenylhydrazin auf 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid lediglich bis zur Hydrazone-Vorstufe 44.

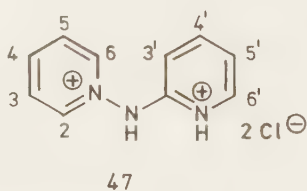
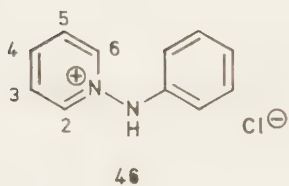


	Ar	
<u>44</u>	Phenyl	<u>46</u>
<u>45</u>	2-Pyridyl	<u>47</u>

Der Cyclisierungsschritt gelang BEYER ¹⁸⁾ bei einer Reihe von heterocyclischen Hydrazonen - z.B. 45 - durch Erhitzen in siedendem Eisessig; für das nach diesem Verfahren dargestellte 1-Anilino-pyridiniumchlorid (46) wurden keine physikalischen Daten geboten ¹⁷⁾. DURST ¹⁹⁾ gewann im Münchner Laboratorium 46 nach der Vorschrift von BEYER ¹⁸⁾ zu 67 %. Das wasserlösliche, leicht hygroskopische, blaßgelbe Salz zeigte ein dem 2-Anilino-isochinoliniumchlorid (33) ähnliches Verhalten.

Tab. 4 faßt die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Pyridiniumsalze 46 und 47 zusammen. Signalflächen-Verhältnisse und Multiplizitäten erlauben eine recht sichere Zuordnung. Das in CH₃OD bei tiefstem Feld erscheinende 2H-Dublett (τ 0.86, J = 6.5 Hz) entspricht der erwarteten Lage für 2-H und 6-H des Pyridinium-Kerns in 46; gegenüber

Tab. 4. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungen (in Hz) der 1-Arylamino-pyridiniumchloride 46 und 47 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard



	<u>46</u>	<u>46</u>	<u>47</u>
Solvens	CDCl_3	CH_3OD	$\text{CH}_3\text{OD} + 10\% \text{ D}_2\text{O}$
2-, 6-H	0.81	0.86	0.79
3-, 5-H	1.73	1.74	1.65
4-H	1.33	1.26	1.17
C_6H_5	2.57- 3.20	2.52- 3.15	-
3'-H	-	-	2.75
4', 6'-H	-	-	1.77 - 2.07
5'-H	-	-	2.91
N-H	-2.15	-	-
$J_{23} = J_{56}$	6.5	6.5	6.5
$J_{34} = J_{45}$	7.5	7.9	7.9

Pyridin ($\tau_{2,6} = 1.41$ in Methanol) ²⁷⁾ ist das Signal zusätzlich um $\Delta\tau = 0.55$ ppm entschirmt. Dieser Einfluß wirkt sich noch stärker auf das 3-H und 5-H ($\Delta\tau = 0.91$) sowie das 4-H ($\Delta\tau = 0.85$) aus. Die Triplet-Natur, verbunden mit dem Flächenverhältnis von 1:2 der zwei durch Fernkopplungen leicht verbreiterten Signale bei

τ 1.26 und 1.74 legt diese Zuordnung nahe. Das breite 5H-Multiplett bei τ 2.52 - 3.15 wird dem Phenylrest zugeschrieben.

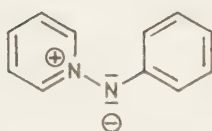
Austausch des letzteren gegen einen 2-Pyridylrest macht die Verhältnisse bei 47 etwas komplizierter, aber nicht hoffnungslos. Vergleich mit 46 sichert die Zuordnung der Positionen 2 bis 6 in 47.

Bei 18 und 2-Aminopyridin werden den Pyridin-Positionen 3' und 5' Elektronen zugeführt, was zu erhöhter Abschirmung dieser Protonen führt. Die Protonierung des Pyridin-Stickstoffs im Dikation 47 hebt diesen Effekt weitgehend auf. Die 2H-Signalgruppe bei τ 2.75 und 2.91 wird 3'-H und 5'-H von 47 zugeordnet, was durch die Ähnlichkeit im Habitus mit den Protonen in 18 bekräftigt wird (vergl. Abb. 1). Die chemischen Verschiebungen von 3'-H und 5'-H kommen dem arithmetischen Mittel der 3,5-Positionen in 2-Aminopyridin und Pyridin ($\bar{\tau} = 3.15$) ²⁶⁾ nahe. Das Multiplett des 4'-H und 6'-H bei τ 1.77 - 2.07 kann nicht weiter aufgeschlüsselt werden.

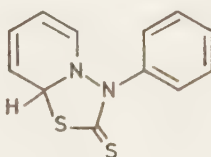
2.6 Pyridinium-N-phenylimid und CS₂-Addukt

Durch Basenzusatz setzte man aus wässriger Lösung von 46, ähnlich wie bei 14, das tiefrote Imin 19 frei; die Reindarstellung gelang nicht. Nach dem Einschütteln von 19 in Schwefelkohlenstoff isolierte man ein hellgelbes, feinkristallines, labiles Produkt, bei dem es sich in Analogie zu 37 wahrscheinlich um 48 handelt. Die geringe Löslichkeit in Schwefelkohlenstoff, verbunden mit der hohen Rückspaltung in anderen Lösungsmit-

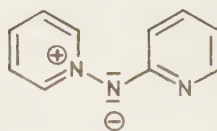
teln vereitelten Reinigung und spektrale Charakterisierung der Verbindung. Frische Lösungen von rohem 48 verhielten sich wie die von freiem 19, d.h. Zugabe von olefinischen Dipolarophilen wie Acrylnitril bewirkte rasche Entfärbung der tiefroten Lösung unter Bildung von Cycloaddukten. Der präparative Wert von 48, verglichen mit 37, ist gering. An der Luft er-



19



48



22

folgte Zersetzung; der verflüssigte Rückstand zeigte Pyridingeruch. Unter Argon wurde 48 bei -18°C monatelang unzersetzt aufbewahrt.

2.7 Pyridinium-N-(2-pyridyl)imid

Die Isolierung des reinen 1,3-Dipols 22 in kristalliner Form gelang wie bei 18 mit einer Ausbeute von 72 %. Die gute Stabilisierung der Anionladung von 22 verhinderte auch hier die Bildung eines Cycloadduktes mit dem als Solvens dienenden Schwefelkohlenstoff, aus welchem es sich in gelbbraunen Kristalldrusen abschied.

Im Gegensatz zum Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18) besitzt der Pyridinium-Kern in 22 zwei äquivalente o-Positionen.

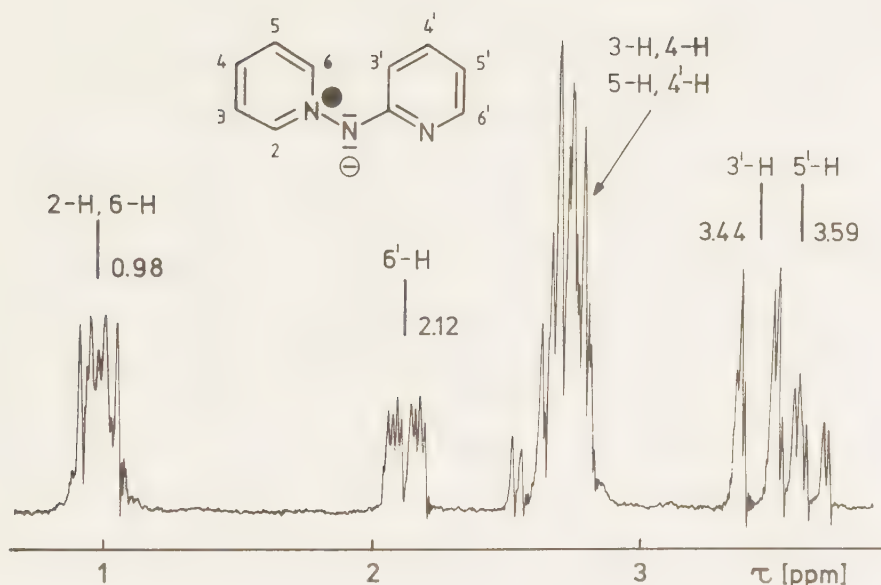


Abb. 3. ^1H -NMR-Spektrum des Pyridinium-N-(2-pyridyl)imids (22) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Die chemische Verschiebung des 2-H und 6-H (CDCl_3 , Abb. 3) kommt dem arithmetischen Mittel von 1-H und 3-H in 18 nahe. Das zweite Signal auf der Tieffeldseite, das Multipllett bei τ 2.12, ist aus Analogiegründen dem 6'-H des 2-Pyridylrestes zuzuordnen; alle acht Linien, hervorgerufen durch die Kopplungen mit 3'-H, 4'-H und 5'-H, sind beobachtbar. Das durch Fernkopplungen verbreiterte Dublett von 3'-H und das 5'-H-Multipllett lassen sich analog 18 durch Vergleich mit 2-Aminopyridin sicher zuordnen. Die höhere Elektronendichte in diesen Positionen bewirkt gegenüber dem Dikation 47 eine diamagnetische Verschiebung um etwa 0.7 ppm.

Der auffallendste Unterschied zwischen 18 und 22 ist die fehlende Dimerisierungsneigung bei letzterem. Einige Tage alte Lösungen von 22 in Deuteriochloroform gaben keinerlei Hinweis auf die Bildung eines Hexahydrotetrazins.

Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3) steht voll im Einklang mit 22. Zerlegen eines Moleküls in strukturell ähnliche, spektroskopisch bereits untersuchte Bausteine und anschließende Signalzuordnung durch Vergleich ist eine einfache Näherungsmethode zur Spektreninterpretation. Auch Korrelationen zwischen π -Elektronendichten bestimmter Zentren (mesomere Grenzformeln) und ^{13}C -NMR-Verschiebungen, die man auf die Summe dreier Abschirmkonstanten zurückführen kann³¹⁾, können nützlich sein. Lineare Zusammenhänge zwischen Ladungsdichten und ^{13}C -Verschiebungen wurden bei Benzol, Pyridin und nichtbenzoiden aromatischen Ionen nachgewiesen³¹⁾. Die Identifizierung der ^{13}C -Resonanzen von 22 gelingt durch Vergleich mit 2-Aminopyridin und Pyridin in Abb. 4. Dabei ist nur die Zuordnung von 2-, 6-C und 4'-C weniger sicher; gegen ein denkbarees Vertauschen spricht neben der größeren Signalintensität des Dubletts im teilentkoppelten Spektrum bei δ 138.6 die leichte Verbreiterung, die man auf ^{13}C - ^{14}N -Kopplung zurückführen könnte. Die Zuordnung von 3-, 5-C und 4-C erfolgt ebenfalls unter Vorhalt, erscheint jedoch wegen der hohen Signalintensität bei δ 125.2 nicht unvernünftig. Die Abschirmung der α -C-Atome 6-C und 2-C in 22 ist größer als im Pyridin; man kennt diesen Effekt bereits vom Pyridinium-Kation her³¹⁾.

Lösungen von 22 in organischen Solvenzien sind tief orangerot, in größerer Verdünnung intensiv gelb. Die Lichtabsorption in

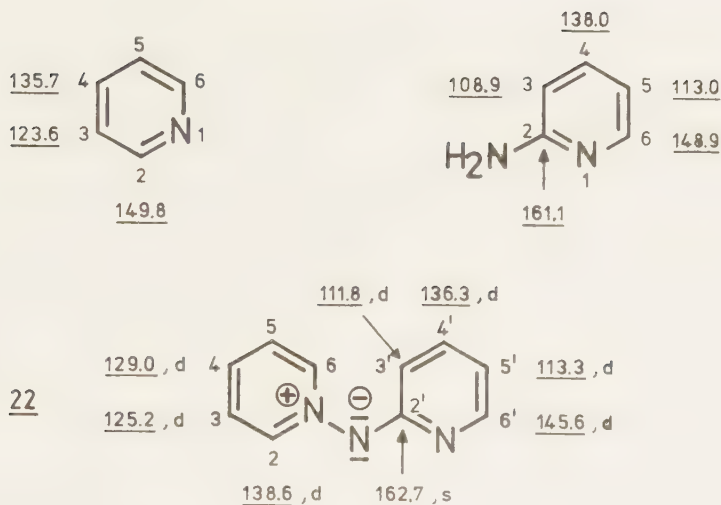


Abb. 4. ^{13}C -NMR-Verschiebungen des Pyridinium-N-(2-pyridyl)-imids (22) bei 25.2 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard; die Vergleichsdaten entstammen Lit. 26

Chloroform zeigt eine breite, langwellige Bande bei 435 nm ($\log \epsilon = 4.12$) neben einer kleineren bei 325 nm ($\log \epsilon = 3.57$).

3. Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids an ethylenische Dipolarophile

Eine Reihe von Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids (14) an substituierte Olefine wurden von BAST ¹⁰⁾ und DURST ¹⁹⁾ im Münchner Laboratorium ausgeführt. Auf wichtige Beispiele soll unter 3.2.1 und 3.2.2 näher eingegangen werden.

Zur Herstellung der Cycloaddukte versetzte BAST ¹⁰⁾ die rote Lösung des aus sodaalkalischer Lösung von 33 extrahierten

Imids 14 mit dem Dipolarophil. DURST ¹⁹⁾ bediente sich der in situ-Methode, bei der 14 in Gegenwart des Dipolarophils mit Triethylamin aus einer Suspension von 33 in Methylenchlorid freigesetzt wurde. Beiden Wegen überlegen ist die unter neutralen und besonders milden Bedingungen erfolgende Umsetzung mit dem im Gleichgewicht befindlichen 1,3-Dipol 14 in Lösungen des Schwefelkohlenstoff-Adduktes 37. Alle drei Verfahren kamen in der vorliegenden Arbeit zum Zuge.

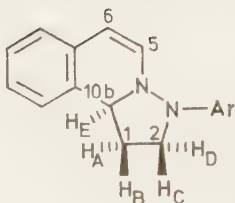
3.1 NMR-Kriterien der Konfigurationsermittlung

Bevor die einzelnen Cycloaddukte diskutiert werden, sollen wichtige Daten vorangestellt werden, welche zweifelsfreie Aussagen über Regio- und Stereochemie ermöglichen. Der geringe diagnostische Wert von Kopplungskonstanten bei gesättigten Ringsystemen ist bekannt. Die hohe konformative Flexibilität der Ringe ist wohl als Ursache dafür zu sehen, daß $J(\text{cis}) > J(\text{trans})$ in zahlreichen Fällen nicht gilt ^{32,33}). Bei den untersuchten 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolininen setzte man zunächst den bei konzertierten Cycloadditionen nie durchbrochenen Konfigurationserhalt des olefinischen Partners voraus. Weiterhin war der hohe τ -Wert einiger 1-Carbonsäure-methylestergruppen von diagnostischem Wert zur Ermittlung der cis/trans-Beziehungen von 10b-H und 1-H (vergl. Tab. 10). Daraus ergeben sich bezüglich der 5-Ring-Positionen 1,2 und 10b folgende Regeln: trans-1,2-Kopplungen liegen bei 2.8 - 8.3 Hz, cis-1,2-Kopplungen bei 8.2 - 10.2 Hz. Bezüglich der Stellungen 10b und 1 sind die Verhältnisse umge-

kehrt; hier gilt $J(\text{cis}) < J(\text{trans})$. Nur selten unterscheiden sich $J(\text{cis})$ und $J(\text{trans})$ so wenig, daß eine Zuordnung auf dieser Basis zweifelhaft wird.

Substituenteneffekte in ^1H -NMR-Spektren von 1,3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolinen und 3-Phenyl- Δ^2 -isoxazolinen erwiesen sich als zuverlässigere Parameter zur Strukturaufklärung ³²⁾. Die dort angegebenen Inkremente waren jedoch nicht befriedigend auf die hier diskutierten Pyrazolo[5,1-a]isochinolin-Abkömmlinge, die einen gesättigten 5-gliedrigen Ring besitzen, übertragbar.

Der Umfang der im Rahmen der eigenen Arbeit gesammelten ^1H -NMR-Daten (s. Tab. 5 und 6) erlaubte eine statistische Auswertung der τ -Werte aller 5-Ring-Protonen und lieferte damit eine wertvolle Hilfe bei der Abschätzung der Signallagen unbekannter Vertreter des gesättigten, 5-gliedrigen heterocyclischen Systems. Mit den oben genannten stereochemischen Prämissen, die den Angelpunkt der statistischen Auswertung bilden, erhielt man ein geschlossenes Bild. Tab. 7 faßt die nach der GAUSSschen Methode der kleinsten Fehlerquadrate ³⁴⁾ ermittelten Inkremente zusammen. Wenngleich strenge Additivität bei Mehrfachsubstitution nicht gilt, zog man aus praktischen Erwägungen alle mono-, di- und trisubstituierten Cycloaddukte unter Verzicht auf Unterscheidung der Substituenten-Position 1 bzw. 2 heran. Die Addukte des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids (18) wurden ebenfalls in die Rechnung einbezogen, wobei man zwei weitere, den Pyridylrest berücksichtigende Inkremente I_D und I_C einführte. Der Pyridylrest in 50 und Abkömmlingen wirkt sich im Gegensatz zum Phenylrest in 49 sehr unterschiedlich auf die che-



	Ar
<u>49</u>	Phenyl
<u>50</u>	2-Pyridyl

mischen Verschiebungen von H_C und H_D der 5-Ring-Position 2 aus.

Für die τ -Werte der Ringprotonen A - E von 31 in Stellung 1 und 2 mono-, di- und trisubstituierten Derivaten der Grundkörper 49 und 50 aus Tab. 5 und 6 stellte man 71 Gleichungen des Typs (1) auf, wobei τ_A^O die chemische Verschiebung des Protons H_A im unsubstituierten Stammkörper 49 bzw. 50 ist, a_i die Anzahl der Substituenten mit dem Effekt I_i auf τ_A^O und n die Anzahl der Inkremente I_i (hier: $n = 12$; a_i stets 1). τ_A stellt die gemessene Verschiebung von H_A dar.

$$\tau_{A(B,C,D,E)} = \tau_{A(B,C,D,E)}^O + \sum_{i=1}^n a_i I_i \quad (1)$$

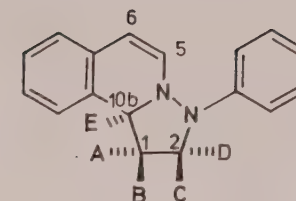
Das System aus 71 Gleichungen mit 12 Unbekannten löste man mit Hilfe eines FORTRAN IV-Rechenprogramms ³⁵⁾ (Subroutine LEASQ 2, Lit. 36). Tab. 7 bietet die Inkremente und ihre Standardabweichungen ³⁴⁾.

Die τ^O -Werte für $H_A - H_E$ wurden - außer τ_C^O und τ_D^O von 50 - den 100 MHz-Spektren der isolierten Stammkörper 49 und 50 direkt entnommen (Tab. 8). Es fiel auf, daß τ_A^O , τ_B^O und τ_E^O in 49 und 50 gut übereinstimmen, nicht dagegen die τ -Werte von

Tab. 5. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von 1,2,3,10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolinen in CDCl_3 oder C_6D_6 mit TMS als internem Standard

Abkürzungen: $\underline{E}$ = CO_2CH_3 , M = CH_3 , CN = $\text{C}\equiv\text{N}$, Cl = Chlor, NR_2 = Pyrrolidino-Rest

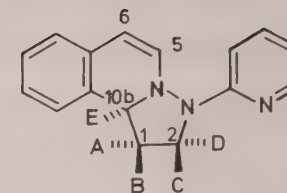
L = berechnet mit LAME ³⁸⁾, * = nicht isoliert, ** = in C₆D₆

[illegible]

Tab. 6. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von 1,2,3,10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin in CDCl_3 oder C_6D_6 mit TMS als internem Standard

Abkürzungen: $\underline{\text{E}}$ = CO_2CH_3 , M = CH_3 , CN = $\text{C}\equiv\text{N}$, NR_2 = Pyrrolidino-Rest, Cl = Chlor

L = berechnet mit LAME³⁸⁾, * = nicht isoliert, ** = in C_6D_6



Nr.	A	B	C	D	E	5-H	6-H	J_{AB}	J_{CD}	J_{AE}	J_{BE}	J_{AC}	J_{AD}	J_{BC}	J_{BD}	MHz	
50	H 7.95	H 7.66	H 6.74	H 6.02	H 6.05	4.02	4.68	-11.4	-10.8	6.4	10.7	3.0	8.5	9.7	8.2	100	L
112	$\underline{\text{E}}$ 6.33	H 6.04	$\underline{\text{E}}$ 6.23	H 4.43	H 5.55	3.67	4.43	-	-	-	10.0	-	-	-	7.5	60	
114	CN -	H 6.16	CN -	H 4.03	H 5.68	3.67	4.24	-	-	-	9.5	-	-	-	7.0	60	
115	$\underline{\text{E}}$ 6.24 ?	Cl -	$\underline{\text{E}}$ 6.17 ?	H 4.22	H 4.93	3.48	4.55	-	-	-	-	-	-	-	-	60	*
117	H 6.17	$\underline{\text{E}}$ 6.84	$\underline{\text{E}}$ 6.29	H 4.53	H 5.28	3.52	4.63	-	-	7.9	-	-	9.2	-	-	60	
118	$\underline{\text{E}}$ 6.36	H 6.00	H 5.00	$\underline{\text{E}}$ 6.36	H 5.18	3.90	4.40	-	-	-	9.0	-	-	10.5	-	60	
119	M 8.34	$\underline{\text{E}}$ 6.76	$\underline{\text{E}}$ 6.28	H 4.94	H 5.68	3.50	4.67	-	-	-	-	-	-	-	-	60	*
121	H 6.18	CN -	$\underline{\text{E}}$ 6.18	H ?	H 5.50	3.52	?	-	-	7.0	-	-	?	-	-	60	*
122	H ?	$\underline{\text{E}}$ 6.73	CN -	H ?	H 5.32	3.61	?	-	-	8.0	-	-	?	-	-	60	*
123	Cl -	$\underline{\text{E}}$ 6.82	H 5.74	H 4.93	H 5.08	3.73	4.53	-	-12.5	-	-	-	-	-	-	60	*
124	$\underline{\text{E}}$ 6.28	Cl -	H 6.28	H 4.55	H 5.02	3.64	4.48	-	-13.0	-	-	-	-	-	-	60	*
125	Cl -	CN -	H 6.08	H 4.71	H 5.37	3.78	4.35	-	-13.0	-	-	-	-	-	-	60	
126	CN -	Cl -	H 6.28	H 4.39	H 5.23	3.65	4.29	-	-13.2	-	-	-	-	-	-	60	*
127	M 8.53	CN -	H 6.22	H 5.43	H 6.03	3.75	4.39	-	-11.9	-	-	-	-	-	-	60	*
128	CN -	M 8.76	H 6.81	H 4.85	H 5.38	3.72	4.57	-	-11.9	-	-	-	-	-	-	60	*
129	H 6.68	$\underline{\text{E}}$ 6.89	H 6.34	H 5.24	H 5.42	3.77	4.59	-	-11.2	8.9	-	6.0	8.5	-	-	60	
129	H 6.98	$\underline{\text{E}}$ 7.08	H 6.20	H 5.08	H 5.72	3.80	4.68	-	-11.2	8.9	-	6.0	8.6	-	-	60	**
130	$\underline{\text{E}}$ 6.40	H ?	H ?	H 5.50	H 5.58	3.84	4.47	-	?	-	?	-	-	?	?	60	
130	$\underline{\text{E}}$ 6.84	H ?	H ?	H 5.12	H 5.48	3.97	4.64	-	?	-	8.5	-	-	?	?	60	**
131	H ?	CN -	H ?	H 4.96	H 5.56	3.72	4.34	-	?	8.0	-	?	?	-	-	60	
131	H 7.53	CN -	H 6.76	H 5.16	H 6.22	3.98	4.56	-	-11.5	8.3	-	5.5	9.0	-	-	60	**
132	CN -	H ?	H 6.40	H 5.37	H 5.81	3.93	4.47	-	?	-	?	-	-	?	?	60	
132	CN -	H 7.05	H 6.81	H 5.40	H 6.06	4.13	4.65	-	-11.6	-	9.3	-	-	10.2	7.6	60	L, **
133	$\underline{\text{E}}$ 6.30	-	-	H 5.13	H 4.82	4.05	4.69	-	-	-	-	-	-	-	-	60	
136	M 8.94	M 8.94	NR_2	H 5.06	H 5.98	3.67	4.77	-	-	-	-	-	-	-	-	60	
137	Norb.	H 7.48	H 6.53	Norb.	H 6.08	3.94	4.45	-	-	-	8.5	-	-	7.5	-	60	

Tab. 7. Einfluß von 1- und 2-Substituenten auf die chemische Verschiebung der Ringprotonen A - E in 3-Aryl-1,2,-3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolin (in $\Delta\tau$); in Klammern die Häufigkeit des Substituenten in 31 Abkömmlingen der Stammverbindungen 49 und 50; Lösungsmittel CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Substituent		Stellung des Protons		
		gem.	<u>cis</u> -vic.	<u>trans</u> -vic.
Methoxy-carbonyl	(39)	-0.88 ± 0.06	-0.53 ± 0.05	-0.61 ± 0.04
Cyan	(39)	-1.17 ± 0.06	-0.33 ± 0.05	-0.54 ± 0.04
Chlor	(16)	-	-0.29 ± 0.06	-0.56 ± 0.07
Methyl	(22)	-	$+0.41 \pm 0.05$	-0.42 ± 0.06

Tab. 8. Experimentelle τ^{O} -Werte der Ringprotonen A - E in den Stammverbindungen 49 und 50

	$\tau^{\text{O}}_{\text{A}}$	$\tau^{\text{O}}_{\text{B}}$	$\tau^{\text{O}}_{\text{C}}$	$\tau^{\text{O}}_{\text{D}}$	$\tau^{\text{O}}_{\text{E}}$
<u>49</u>	7.93	7.64	6.66	6.85	5.95
<u>50</u>	7.95	7.66	6.94 ^{*)}	5.69 ^{**)}	6.05

$$*) \tau^{\text{O}}_{\text{C}} = 6.66 + I_{\text{C}} = 6.66 + 0.28 \pm 0.06 = 6.94$$

$$**) \tau^{\text{O}}_{\text{D}} = 6.85 + I_{\text{D}} = 6.85 - 1.16 \pm 0.05 = 5.69$$

H_{C} und H_{D} . Den Unterschieden $\Delta\tau_{\text{C}}$ und $\Delta\tau_{\text{D}}$, Folgen des Anisotropie-Effektes des Pyridylrestes in 50 und Abkömmlingen, trug man mit den Inkrementen I_{C} und I_{D} Rechnung. $\tau^{\text{O}}_{\text{C}}$ und $\tau^{\text{O}}_{\text{D}}$ von 50 in Tab. 8 sind "künstliche" Grundwerte, die sich aus $\tau^{\text{O}}_{\text{C}}$ und $\tau^{\text{O}}_{\text{D}}$ von 49 und I_{C} bzw. I_{D} zusammensetzen. Die chemischen Verschiebungen $\tau_{\text{A}} - \tau_{\text{E}}$ lassen sich nach Gl. (2) aus den Grundwer-

ten (Tab. 8) und den Inkrementen (Tab. 7) additiv zusammensetzen.

$$\tau_{A-E} = \tau_{A-E}^O + \sum I_i \quad (2)$$

Vergleicht man mit den Inkrementen für 1,3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazoline ³²⁾, stimmen die Effekte der Tab. 7, abgesehen von dem Wert für trans-vic. Methylgruppen, im Vorzeichen überein. Der Einfluß der Carbonester- und Cyangruppe auf das am gleichen Ringglied befindliche Proton (gem. H) deckt sich recht gut mit dem bei Δ^2 -Pyrazolinen beobachteten. Auch hier ist die entschirmende Wirkung der Carbonestergruppe auf cis- und trans-vic. Wasserstoff in der Größenordnung gleich. Der große Unterschied von 0.83 ppm zwischen cis- und trans-vic. Methylgruppe ist wertvoll und erlaubt stets eine sichere Zuordnung. Die verschiedenen Vorzeichen der Inkremente für cis- und trans-vic. Methylgruppen finden in einer Berechnung, in welche die longitudinale und transversale Suszeptibilität der Elektronengruppierung neben der Molekülgeometrie eingehen, ihre Begründung ³²⁾.

Tab. 9 zeigt, mit welchen Fehlern man rechnen muß. Danach liegen 92 % aller Ringprotonen A - E von 31 Modellverbindungen innerhalb der vorgegebenen Abweichung von 0.20 ppm, was in der Regel eine Zuordnung ermöglichte. Bei den Cycloaddukten mit cis-1,2-disubstituierten Ethylenen findet man die größten Abweichungen; hier müssen andere Kriterien zur Konfigurationsanalyse herangezogen werden. Ursache für dieses bekannte Phänomen ³²⁾ ist wahrscheinlich eine durch die cis-ständigen Reste ausgelöste Deformation des flexiblen 5-Ringes.

Tab. 9. Abweichungen von experimentellen und nach Gl. (2) berechneten Verschiebungen der Ringprotonen A - E von 31 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]-isochinolin

Abweichung ($\Delta\tau$)	0.10	0.15	0.20	0.30
% Ringprotonen	55	78	92	99

Die isolierten Cycloaddukte sind Racemate; es galt lediglich, die relativen sterischen Beziehungen zwischen den vom Dipolarophil beigesteuerten Asymmetriezentren und dem im Zuge der Cycloaddition neu angelegten Zentrum 10b zu bestimmen. Die im Formelbild 49 hinsichtlich 10b-Position willkürlich gewählte Schreibweise wurde den Formeln aller Abkömmlinge zugrundegelegt.

Weitere Anisotropie-Effekte funktioneller Gruppen gehören zu den stereochemischen Diagnostika. So erfahren Protonen, die sich in der Ringebene nahe einem Benzolkern befinden, eine paramagnetische Verschiebung, werden also bei tieferem Feld erwartet als solche, die sich "vor" der π -Wolke eines Phenylringes befinden, also diamagnetisch beeinflusst werden. Dieser Effekt wurde zur Konfigurationsanalyse genutzt, um die cis- oder trans-Beziehung 1-ständiger Methylestergruppen zum fixierten Benzteil des tricyclischen Systems darzutun. Tab. 10 zeigt die hohen τ -Werte der Methylsignale, die bei Ersatz von H_B in 49 und 50 durch die Estergruppe auftreten; das Kriterium versagt bei 2-ständigen Estergruppen. Der 3-ständige Arylrest (Phenyl, 2-Pyridyl) beeinflusst die Methylester-Signale nicht so klar. Vorzugskonformation dürfte diejenige sein, in der

das Aryl- π -System mit dem freien Elektronenpaar am planen oder leicht pyramidalisierten N-3 in konjugative Wechselwirkung tritt. Diese Konformation ist allerdings die sterisch anspruchsvollste, die sicher von 2-Substituenten gestört wird.

Tab. 10. ^1H -NMR-Verschiebungsbereiche (in τ) von 33 Methyl-ester-Signalen aus 22 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolininen, aufgeschlüsselt nach Stellung der Estergruppe bezüglich 49 bzw. 50; Lösungsmittel CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Stellung der Methyl- estergruppe	A	B	C	D
	6.28 - 6.40	6.76 - 6.96	6.15 - 6.39	6.36 - 6.38
Häufigkeit	9	12	10	2

3.2 Elektronen-arme Dipolarophile

Der ^1H -NMR-Spektroskopie kommt eine Schlüsselfunktion bei der Strukturanalyse der in den folgenden Kapiteln ausführlich besprochenen Cycloaddukte zu. Die gewählte Reihenfolge entspricht zunehmender Komplexität der ^1H -NMR-Spektren.

3.2.1 Fumarsäure-dimethylester

Die von BAST ¹⁰⁾ aus Fumarsäure-dimethylester mit Isochinolinium-N-phenylimid (14) in Ether gefaßte Verbindung entsprach trotz des gleichen Molekulargewichts nicht der erwarteten Struktur des Primäradduktes 25.

Die scharfe Bande eines sekundären Amins im IR-Spektrum bei 3355 cm^{-1} ließ auf eine Spaltung der NN-Bindung im Primäraddukt schließen.

DURST ¹⁹⁾ gelang die Isolierung des Primäradduktes 25, indem er die bei BAST beschriebene Reinigung über das Pikrat vermied. Mit Hilfe der in situ-Methode erhielt er 25 zu 80 %. Erhitzen über den Schmelzpunkt hinaus auf 140°C war von Rotfärbung begleitet. Es gelang, 22 % des im Zuge der thermischen Cycloreversion freiwerdenden Fumarsäure-dimethylesters durch Destillation im Ölpumpenvakuum bei $150 - 160^{\circ}\text{C}$ abzutrennen.

Worauf stützt sich die Konstitution von 25 ? Ein von DURST ¹⁹⁾ angefertigtes ^1H -NMR-Spektrum des farblosen Adduktes in CDCl_3 ließ kaum Zweifel am 5-gliedrigen Heterocyclus aufkommen (s. Abb. 5). Hohe Beweiskraft nicht nur für 25, sondern allgemein für Addukte dieses Typs, besitzt das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H, hier bei τ 3.77 und 4.48 mit $J = 7.9\text{ Hz}$. Daß β -Vinylproton 6-H des Enamin-Strukturelementes findet sich erwartungsgemäß hochfeldverschoben gegenüber 5-H. Eine Unterscheidung der nahe beieinander liegenden Dubletts bei τ 5.43 ($J = 8.0\text{ Hz}$) und 5.50 ($J = 9.5\text{ Hz}$), die auf 2-H und 1ob-H zurückgehen, ermöglichte LINDNER ²⁴⁾ durch Deuterierung der Ringpositionen 1 und 2 von 25, ausgehend von Dideuteriofumarsäure-dimethylester.

Im ^1H -NMR-Spektrum des 1,2-dideuterierten 25 war im Bereich der 5-Ringprotonen nur noch ein Singulett bei τ 5.50 zu erkennen, womit die Verschiebung von 1ob-H gesichert war. 1-H ließ sich aufgrund seiner Multiplizität (dd) bei τ 5.90 leicht identifizieren.

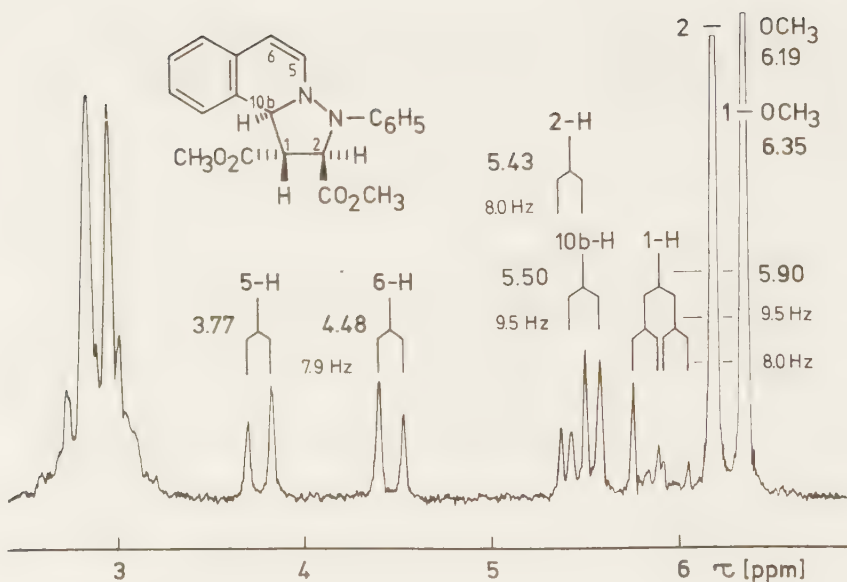


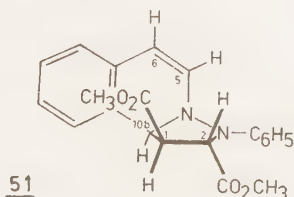
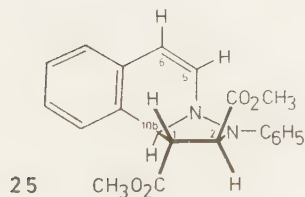
Abb. 5. ^1H -NMR-Spektrum des Fumarsäure-dimethylester-Adduktes **25** bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Der Beweis für die trans-Beziehung des 1-H und 10b-H in **25** gelang auf Umwegen. Das Primäraddukt **25** stellt einen typischen Fall dar, wo Kopplungskonstanten, hier $J_{1,10b} = 9.5 \text{ Hz}$, bei der Strukturermittlung nicht weiterhelfen.

DURST ¹⁹⁾ überführte **25** durch Säurebehandlung (Pikrinsäure) in das eingangs erwähnte BASTsche sekundäre Amin. Eine plausible Erklärung für das Reaktionsgeschehen bot DURST mit der Annahme einer der FISCHERSchen Indolsynthese verwandten Hydrazoumlagerung. Wir werden unter 12. auf diese Reaktion näher eingehen. Eine Röntgenstrukturanalyse ²⁵⁾ sicherte die relativen konfigurativen Beziehungen im 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethano-

indolo[2,3-c]isochinolin-Abkömmling 26. Die Rekonstruktion des unter 12.1 diskutierten Reaktionsablaufs führte zu der in Formel 25 dargestellten Stereochemie. Danach bestehen zwischen allen drei 5-Ring-Wasserstoffen trans-Beziehungen. Eine eindeutige Determinierung wäre mit den Substituenten-Inkrementen der Tab. 7 wegen der zu geringen Differenz zwischen den verschiedenen Konfigurationen nicht möglich gewesen. Größeren diagnostischen Wert besitzen die ^1H -NMR-Signallagen von Carbon-estergruppen (vgl. Tab. 10).

Die beiden möglichen Orientierungskomplexe von 1,3-Dipol und Fumarsäure-dimethylester sollten zu den Diastereomeren 25 und 51 führen. Nachdem man die all-trans-Verbindung 25 mit 80-proz. Ausbeute erhalten hatte, erschien es möglich, daß das Minder-mengen-Isomere 51 in der Mutterlauge der Entdeckung entgangen war. Ich setzte das Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 mit Fumarsäure-dimethylester in CDCl_3 im NMR-Probenrohr um. Im ^1H -NMR-Spektrum der nach ca. 30 min entfärbten Lösung fand man tatsächlich kleine Extrasignale, die auf 51 zurückgehen.



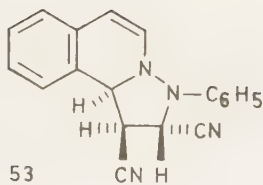
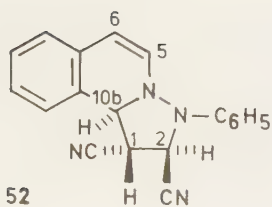
Deutlich erkennt man das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H bei τ 3.83 und 4.73. Ein scharfes CH_3 -Singulett bei τ 6.80

muß gemäß Tab. 10 der zu 10b-H trans-ständigen Estergruppe an C-1 von 51 zugeschrieben werden. Infolge Signalüberlappung mit einer der beiden Methylester-Resonanzen des Isomeren 25 entzieht sich die Estergruppe an C-2 von 51 (Stellung D) der Beobachtung. Vergleich der Estersignal-Integrale von 25 und 51 ergibt ein 85:15-Gemisch.

Beim Hauptisomeren 25 ist eine sichere Zuweisung der Ester-signale bei τ 6.19 und 6.35 zu Stellung A und C nicht möglich. Die mittlere chemische Verschiebung der Ester-Methylsignale in Stellung A liegt mit τ 6.35 etwas höher als die von Stellung C mit 6.27. Unter Vorbehalt ordnete man die Resonanz bei τ 6.19 der 2-Estergruppe zu und das Signal bei 6.35 dem 1-ständigen Estermethyl. Die Auswertung der Signalflächen-Verhältnisse legt nahe, daß das 2-Estermethyl von 51 mit dem Signal des $1\text{-CO}_2\text{CH}_3$ in 25 bei τ 6.35 zusammenfällt.

3.2.2 Fumarsäure-dinitril

Mit Fumarsäure-dinitril vereinigte sich 14 zu den farblosen Addukten 52 und 53, die annähernd im 90:10-Verhältnis gebildet wurden, wenn man äquimolare Mengen Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 und Fumarsäure-dinitril in CDCl_3 im NMR-Probenrohr umsetzte. Zur Analyse dienten die gerade noch getrennt sichtbaren Dubletts der 6-H von 52 und 53. Vom Mindermengen-Isomeren 53 war mit Sicherheit nur das AB-Spektrum der Vinylprotonen 5-H und 6-H bei τ 3.89 und 4.35 neben den dominierenden Signalen von 52 bei τ 3.75 und 4.31 zu erkennen.



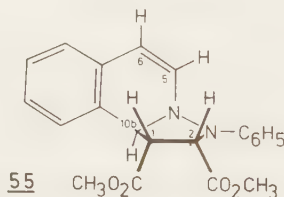
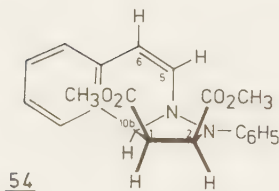
Angesichts des vollständigen Umsatzes von 37 mit Fumarsäuredinitril geht die geringe Ausbeute (44%) an isoliertem 52 wohl auf Schwierigkeiten der Kristallisation zurück. Den Nachweis für quantitativen Umsatz führte man ^1H -NMR-spektroskopisch in CDCl_3 mit äquimolaren Mengen 37 und Fumarsäuredinitril in Gegenwart von eingewogenem Standard (Mesitylen).

Das 3-Spin-System des 1-H, 2-H und 1ob-H von 52 ist in Analogie mit Addukt 25 einfach zu deuten. 1ob-H und 1-H bilden ein AB-System, dessen zusätzliche Kopplung mit 2-H zu einem Doppeldublett für 1-H führt. Die experimentellen τ -Werte (CDCl_3) von 1-H (6.13, $J_{1,2} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{1,1ob} = 9.5 \text{ Hz}$), 2-H (5.41) und 1ob-H (5.54) stimmen befriedigend mit den nach Gl. (2) für 52 berechneten Werten (6.14, 5.35, 5.62) überein und lassen eine Unterscheidung zu 53 zu (6.43, 5.16, 5.41).

Das IR-Spektrum von 52 zeigt für beide Nitrilgruppen eine scharfe Absorption bei 2240 cm^{-1} und eine kräftige C=C-Valenz-Schwingung der Enamin-Doppelbindung bei 1630 cm^{-1} .

3.2.3 Maleinsäure-dimethylester

Das Addukt 54 wurde zu 68 % von BAST ¹⁰⁾ durch Reaktion des in Methylenchlorid eingeschüttelten Isochinolinium-N-phenylimids (14) erhalten. Das IR-Spektrum zeigte keine NH-Bande. DURST ¹⁹⁾ gewann nach der in situ-Methode 96 % Rohaddukt.



Von den beiden auf 2-H und 10b-H zurückgehenden Dubletts bei τ 5.61 mit $J = 9.0$ Hz und 5.14 mit $J = 7.0$ Hz ordnete er versuchsweise das erstere dem 2-H zu unter der Annahme von $J_{\text{cis}} > J_{\text{trans}}$. Dieses Vorgehen erfährt eine Rechtfertigung durch die im Rahmen dieser Arbeit gesammelten Erfahrungen. cis-Kopplungen des 2-H_D in anderen 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolininen liegen im Bereich von 8.0 - 9.2 Hz (vergl. J_{AD} in Tab. 5 und 6).

Eine Stütze bietet der Vergleich mit dem später diskutierten Primäraddukt 117 aus Maleinsäure-dimethylester und Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18). Dort findet man das 2-H-Dublett mit $J_{1,2} = 9.2$ Hz drastisch tieffeldverschoben bei τ 4.53. Diese paramagnetische Verschiebung geht auf den bereits auf S. 33 erwähnten Anisotropie-Effekt des 2-Pyridylrestes in 117

zurück.

Wie kann man zwischen 54 und 55 unterscheiden ? Eines der beiden Estermethy1-Signale erscheint kräftig hochfeldverschoben bei τ 6.83. Dieser Befund deckt sich nur mit der Struktur 54, bei der das 1-Estermethyl "vor" dem starren Benzteil steht. Die zweite Estergruppe liegt "normal" bei τ 6.13 und steht an C-2.

Bei der säulenchromatographischen Auftrennung der Mutterlauge von 54 isolierte ich ein farbloses, kristallines Isomeres (6 %). Die Verbindung fiel schon bei LINDNER ²⁴⁾ als Öl an und wurde aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums als 55 erkannt. Die beiden Methylsingulets der Estergruppen fallen bei τ 6.38 zusammen, was mit Tab. 10 vereinbar ist.

Wie kann zwischen den Dubletts von 2-H und 1ob-H in 55 unterschieden werden ? Diese Frage ist nicht mit Sicherheit zu beantworten, da die Kopplungskonstanten (9.5 Hz und 10.5 Hz) ähnlich sind. Abschätzungen der τ -Werte mittels Tab. 7 und 8 lassen die Zuordnung von 1ob-H zu dem mit 9.5 Hz aufgespaltenen Dublett bei τ 5.46 bevorzugen (berechnet 5.42). 2-H liegt dann bei τ 5.00 (berechnet 5.17) und zeigt eine cis-Kopplung von 10.5 Hz mit 1-H.

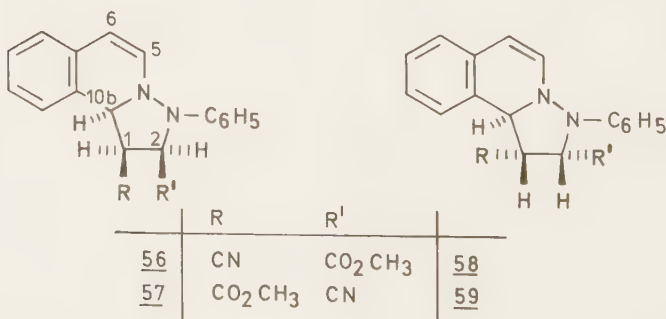
Zu den Merkwürdigkeiten der Maleinsäure-dimethylester-Addukte gehört, daß 55 die vom Fumarsäure-dimethylester-Addukt 25 her bekannte Hydrazoumlagerung zeigt, 54 hingegen nicht. Letzteres wird in ungeklärter Weise säurekatalysiert in den "gelben Körper" 207 überführt. Wir kommen in Kap. 13. darauf zurück. 55 unterliegt der Hydrazoumlagerung sogar ohne Säurezugabe in

Deuteriochloroform oder Hexadeuteriobenzol (beide Lösungsmittel über basisches Aluminiumoxid gereinigt), wie ^1H -NMR-Spektren nach 24 Stunden lehrten. Das von LINDNER ²⁴⁾ isolierte Umlagerungsprodukt aus 55 erwies sich als identisch mit einem aus 26 mit Natrium-methanolat in Methanol zugänglichen, an C-12 isomerisierten Umlagerungsprodukt 188 (vergl. S.164).

Die Bestimmung des Diastereomeren-Verhältnisses erfolgte analog dem Verfahren bei 25 und 51. Das ^1H -NMR-Spektrum der Reaktionslösung aus äquimolaren Mengen Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 und Maleinsäure-dimethylester in CDCl_3 ergab ein 90:10-Gemisch für 54 und 55.

3.2.4 cis-3-Cyanacrylsäure-methylester

Die Umsetzung von 14 mit diesem Vertreter eines unsymmetrisch cis-disubstituierten Ethylens ließ bei Retention je ein Diastereomerenpaar zweier regioisomerer Addukte erwarten, wovon jedoch nur die beiden Isomeren 56 und 57 isoliert wurden (68 %, 18 %).



Im cis-3-Cyanacrylsäure-methylester konkurrieren zwei elektronen-anziehende Substituenten in der Orientierung. Es wurde von BASTIDE ²¹⁾ und HOUK ²²⁾ gezeigt, daß sich die MO-Störungstheorie (PMO) mit Erfolg nicht nur auf Geschwindigkeits- sondern auch auf Orientierungsphänomene bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen anwenden läßt.

Die bisher nur qualitativ anhand der Entfärbungsgeschwindigkeit beobachtete Beschleunigung der Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids (14) durch elektronen-anziehende und elektronen-liefernde Substituenten im Dipolarophil legt dessen Zugehörigkeit zum SUSTMANN-Typ II nahe. Im vorliegenden Fall scheint das Minimum der 1,3-Dipol-spezifischen U-Kurve (= Korrelation von $\log k_2$ -Werten zu Ionisationspotentialen der Dipolarophile) bei Enolethern aufzutreten. Enol-ether-Addukte konnten nicht isoliert werden.

Wie im folgenden nachgewiesen wird, erscheinen in den Cycloaddukten des Isochinolinium-N-phenylimids (14) elektronen-liefernde Substituenten in 2-Stellung, elektronen-ziehende in 1-Stellung. Bei der hier diskutierten Addition des cis-3-Cyanacrylsäure-methylesters kommt die - wenn auch nur geringfügig - unterschiedlich orientierende Kraft von Nitril- und Carbonester-Funktion zum Ausdruck. Es dominiert diejenige Grenzorbital-Wechselwirkung, die den stärker elektronen-anziehenden Rest (Nitrilgruppe) in Position 1 erscheinen läßt und zu 56 führt.

Für die Bildung der Addukte 58 und 59 mit zu 10b-H cis-ständigen Substituenten gab es innerhalb der ¹H-NMR-Nachweisgrenze keine Hinweise. Das bewährte Verfahren der "Titration" des

Schwefelkohlenstoff-Adduktes 37 in CDCl_3 mit dem Dipolarophil ergab ein Spektrum, dem ausschließlich die Signale eines 77:23-Gemisches von 56 und 57 entnommen werden konnten.

Wie wurde zwischen 56 - 59 unterschieden ? Die bei der Addition eines cis-disubstituierten Ethylens bevorzugte Bildung von Cycloaddukten mit zu 1ob-H trans-ständigen Substituenten an C-1 und C-2 entspricht der bei den Maleinsäure-dimethylester-Addukten 54 und 117 gesammelten Erfahrung. Von allen denkbaren, mit Retention gebildeten Addukten sollten daher im vorliegenden Fall überwiegend 56 und 57 entstehen. Für 57 erwartet man für die Methylester-Gruppe an C-1 einen hohen τ -Wert (s. Tab. 10). Das Mindermengen-Addukt, das aus der Mutterlauge von 56 nach Säulenchromatographie rein und kristallin anfiel, zeigte mit τ 6.70 für das Estermethyl die für 57 erwartete Verschiebung. 1ob-H und 2-H erscheinen als Dubletts bei τ 5.16 und 5.50, das 1-H als Doppeldublett bei τ 6.23. Für die beiden cis-Kopplungen gilt $J_{1,1ob} = 7.1 \text{ Hz}$ und $J_{1,2} = 8.0 \text{ Hz}$. Die aus Inkrementen (Tab. 7) mittels Gl. (2) additiv errechneten τ -Werte für 1ob-H, 1-H und 2-H von 57 betragen 5.34, 6.51 und 5.07 und lassen eine umgekehrte Zuordnung bezüglich 2-H und 1ob-H besser erscheinen. Die Aussagekraft der Substituenten-Effekte von Tab. 7 ist jedoch bei derartigen cis-1,2-disubstituierten Primäraddukten infolge Planaritätsstörung des 5-Ringes nicht groß.

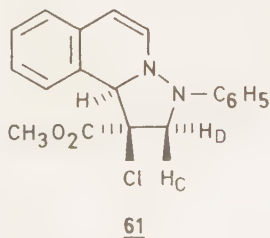
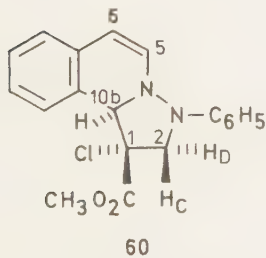
Dem Hauptprodukt weise ich die Struktur 56 zu, was durch Vergleich mit den ^1H -NMR-spektroskopischen Daten des analogen Adduktes 121 aus cis-3-Cyanacrylsäure-methylester und Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18) nahegelegt wird. Dort er-

führt 2-H den für bezüglich 10b-H cis-ständige 2-Protonen typischen Sondereffekt einer kräftigen Tieffeldverschiebung (vergl. S. 109). Die Dubletts von 2-H (τ 5.53, J = 9.0 Hz) und 10b-H (τ 5.44, J = 6.5 Hz) ordnete man durch Vergleich der Kopplungskonstanten mit denen des Maleinsäure-dimethylester-Adduktes 54 ($J_{1,2}$ = 9.0 Hz, $J_{1,10b}$ = 7.0 Hz) zu.

Bemerkenswert ist noch eine Beobachtung, die die strukturelle Verwandtschaft von 56 und 54 aufzeigt. Lösungen von 56 in Chloroform färbten sich wie solche von 54 nach einiger Zeit intensiv gelb, was die Bildung eines Produktes vom Typ des "gelben Körpers" 207 nahelegt.

3.2.5 2-Chloracrylsäure-methylester

Die Umsetzung des Schwefelkohlenstoff-Adduktes 37 mit 2-Chloracrylsäure-methylester erbrachte 65 % kristallines Addukt 60. Führt man die Reaktion in $CDCl_3$ im NMR-Probenrohr durch, ließen sich zusätzlich auf 61 zurückgehende Signale ausmachen, ohne daß es Anhaltspunkte für Regio-Isomere gäbe. Die NMR-Analyse ergibt ein 82:18-Gemisch von 60 und 61.



Schon die Signalmultiplizitäten im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , Abb. 6) verraten die Regiochemie des Hauptprodukts 60, während die Stereochemie aus τ 6.81 für das Estermethyl-Singulett hervorgeht; die 1-Estergruppe muß also cis zum an C-10b angegliederten Benzteil stehen. Das ^1H -Singulett bei τ 4.97 muß dem 10b-H zugeordnet werden, das somit stärker entschirmt ist als im Acrylsäureester-Addukt 68 (τ 5.25).

Das AB-System der diastereotopen Protonen in 2-Stellung tritt bei τ 5.60 und 5.93 auf. Der geminalen Kopplungskonstante von 12.0 Hz dürfte negatives Vorzeichen zukommen. Der Betrag ist kleiner, als bei offenkettigen Verbindungen. Bei Δ^2 -Pyrazolinen wurden jedoch noch kleinere Werte gefunden ³²⁾. Das Phänomen ist bei 5-gliedrigen Ringen mit Heteroatomen und α -ständigem CH_2 wohl bekannt und wird auf die ekliptische Wechselwirkung der CH mit dem n-Orbital des Heteroatoms zurückgeführt ³⁷⁾. Wahrscheinlich spielt die Elektronenverarmung, die durch ein elektronegatives Heteroatom ausgelöst wird, keine Rolle; bei Acetonitril und Malodinitril wächst nämlich J_{gem} auf 17 bzw. 20 Hz ³⁷⁾.

Obwohl nicht wichtig, gestatten die Inkremente der Tab. 7 eine zweifelsfreie Zuordnung bezüglich des AB-Systems der geminalen 2-Protonen. Das 2-H_C in Abb. 6 muß bei tieferem Feld als 2-H_D erscheinen (berechnet 5.57 für 2-H_C); trans-vic. Chlor ($\Delta\tau = -0.56$) entschirmt deutlich stärker, als cis-vic. ($\Delta\tau = -0.29$).

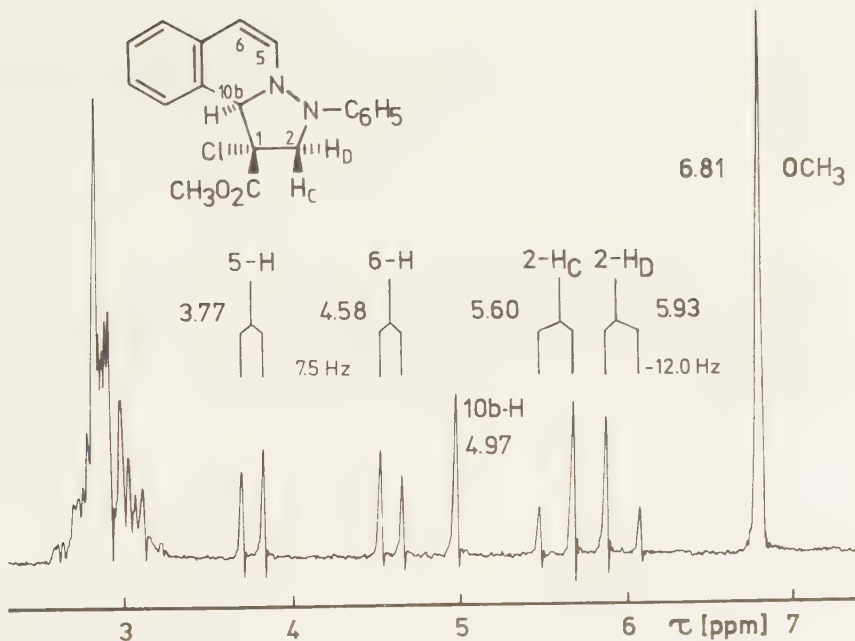


Abb. 6. ¹H-NMR-Spektrum des 2-Chloracrylsäure-methylester-Adduktes **60** bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard

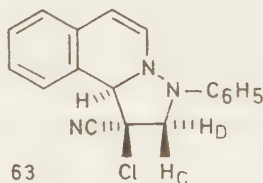
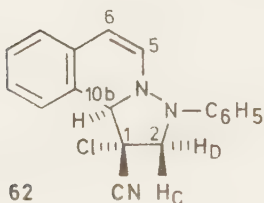
Die gleichen Signal-Multiplizitäten der Ringprotonen kennzeichnen das Nebenprodukt **61** als Stereoisomeres von **60**; mit τ 6.32 ist das Estermethyl-Singulett normal. Das AB-Spektrum für 2-H_D und 2-H_C bei τ 5.45 und 6.32 ist auffallend weit auseinandergezogen. Ein $\Delta\tau$ von 0.87 ppm bei **61** gegenüber $\Delta\tau(2-H_2)$ von 0.33 ppm bei **60** beinhaltet eine Verletzung der Additivität der Substituenten-Inkrementen und demonstriert, wie stark nicht nur Art und Zahl der Substituenten, sondern auch deren räumliche Anordnung die Ringkonformation beeinflussen.

Die Regiochemie in **60** und **61** illustriert die überlegene, in 1-Stellung dirigierende Kraft der Esterfunktion. Dies ent-

spricht der schon bei C,C,N^α-Triaryl-N^β-cyan-azomethinimininen, z.B. 2, beobachteten, vorherrschenden Additionsrichtung ⁴).

3.2.6 2-Chloracrylnitril

Die Titelverbindung lieferte mit 37 das zu 57 % isolierte Cycloaddukt 62. In Analogie zu 60 wurde eine zu 10b-H trans-ständige Nitrilgruppe angenommen.



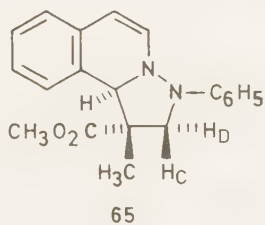
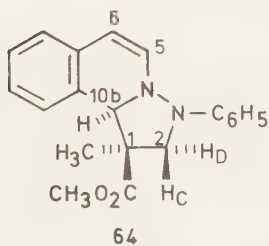
Das ¹H-NMR-Spektrum von 62 zeigt die erwartete Ähnlichkeit mit dem von 60. Auffallend ist lediglich das geringe Δτ der diastereotopen 2-Protonen bei τ 5.78 und 5.90 (J_{gem.} = -13.0) Hz). Eine Abschätzung der chemischen Verschiebungen mittels Gl. (2) erlaubt sogar eine Zuordnung; für 2-H_C errechnet man τ 5.77 (exp. 5.78), für 2-H_D 6.02 (exp. 5.90).

Die Umsetzung im NMR-Probenrohr in CDCl₃ lieferte ein ¹H-NMR-Spektrum, dem man durch Flächenvergleich der 10b-H-Singulets ein Diastereomeren-Verhältnis von 68:32 für 62 und 63 entnahm. Mit τ 5.57 und 6.08 ist auch hier wie bei 61 das Δτ von 2-H_D und 2-H_C größer.

Die infrarote Nitril-Schwingung von 62 ist schwach und erscheint bei 2230 cm^{-1} .

3.2.7 Methacrylsäure-methylester

Aus der langsamen Umsetzung von Methacrylsäure-methylester mit dem Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 in Methylenchlorid ging das Isomeren-Paar 64 und 65 hervor. Die Trennung gelang durch Säulenchromatographie und ergab zwei kristalline Fraktionen (34 % und 18 %).



Als strukturelle Kriterien boten sich wieder die 10b-H-Singulets sowie die τ -Werte der Methylester-Signale an: 6.80 im Hauptprodukt, dem 1-Carbonester 64, sowie 6.40 im Nebenprodukt 65. Der τ -Unterschied der 1-Methyl-Singulets ist gegenläufig; 8.67 für 64 bietet den kleineren Wert, verglichen mit 8.83 für 65. In 65 befindet sich das 1-Methyl im Abschirmfeld des Benzteils.

Die Abschirmung von Ringprotonen durch cis-vic. Methyl und die Entschirmung durch trans-vic.- CH_3 , beide um 0.4 ppm (Tab.

7), erlauben eine sichere Zuordnung aller Protonen. Im 1ob-H-Singulett von 64 bei τ 5.71 teilkompensieren sich die Einflüsse von cis-Methyl und trans-Esterfunktion; berechnet wurde τ 5.75 nach Gl. (2). Bei 1ob-H in 65 addieren sich die entschirmenden Effekte einer cis-Carbonester-Gruppe und eines trans-Methyls: man findet τ 5.11 gegenüber 5.00 mit Gl. (2) berechnet.

Analog lassen sich die AB-Systeme der diastereotopen 2-H in 64 und 65 zuordnen: 5.74 und 6.73 für bezüglich 1ob-H trans- und cis-ständiges 2-H bei 64 ($J_{\text{gem.}} = -10.0$ Hz) bzw. 5.79 und 6.74 für 2-H_D und 2-H_C bei 65 ($J_{\text{gem.}} = -11.0$ Hz). Die Hoch- und Tieffeld-Teile beider AB-Systeme entstammen also jeweils verschiedenen Protonen.

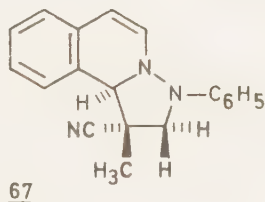
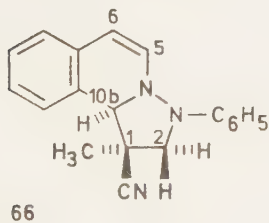
Unter 3.2.4 wurden bereits die unterschiedlichen Richteffekte von elektronen-liefernden und -ziehenden Substituenten im Dipolarophil erwähnt. Die Methylgruppe sollte in 2-Stellung, die Carbonester-Funktion bevorzugt in 1-Stellung der Cycloaddukte erscheinen. Gibt es trotz der stark in 1-Stellung dirigierenden Kraft einer Estergruppe im vorliegenden Fall Hinweise auf ein in 2-Position disubstituiertes Addukt ?

Man setzte Methacrylsäure-methylester und 37 in CDCl_3 im Probenrohr um. Im ^1H -NMR-Spektrum der sich in 6 Stunden entfärbenden Lösung ließ sich neben den 1-Methyl-Singulett von 64 und 65 ein weiteres bei τ 8.53 erkennen, das mit Vorbehalt einem in 2-Stellung substituierten Primäraddukt zugeordnet sei; der Flächenvergleich würde maximal 6 % erlauben bei einem 69:25-Verhältnis von 64 und 65. Die hohe Signaldichte zwischen τ 5.5 und 7.0 ließ ein weiteres Carbonester-Singulett nicht erkennen.

Im Fall der Umsetzung des Azomethin-imins 2 mit Methacrylsäure-methylester kompensieren sich die unterschiedlich orientierenden Effekte von beiden Ethylensubstituenten. Hier fand man zu 45 % und 46 % stellungsisomere Addukte ⁴⁾.

3.2.8 Methacrylnitril

Man setzte Methacrylnitril mit 37 in Methylenchlorid um und erhielt nach 5-stündiger Reaktionszeit ein braunes Rohprodukt; aus Ether/Petrolether kristallisierten 38 % des farblosen 66.



Die ¹H-NMR-Daten sprechen für das Vorliegen eines 1-Nitrils mit bezüglich 10b-H trans-ständiger Nitrilgruppe. Die abschirmende Wirkung des cis-vic.-CH₃ ($\Delta\tau$ +0.41) und die entschirmende des trans-Cyan ($\Delta\tau$ -0.54) auf das 10b-H kompensieren sich weitgehend; folglich findet man das 10b-H-Singulett von 66 (τ 5.90) bei annähernd der gleichen Verschiebung wie im unsubstituierten Grundkörper 49 (τ 5.95). Die Dubletts der diastereotopen 2-Protonen werden wie im vorhergehenden Fall eindeutig mittels der Inkremente unterschieden: τ 6.06 für 2-H_C

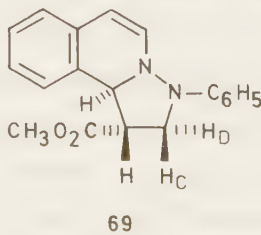
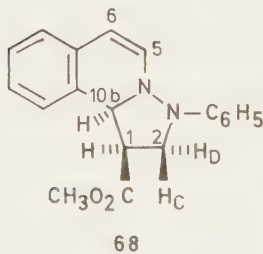
und 6.50 für 2-H_D.

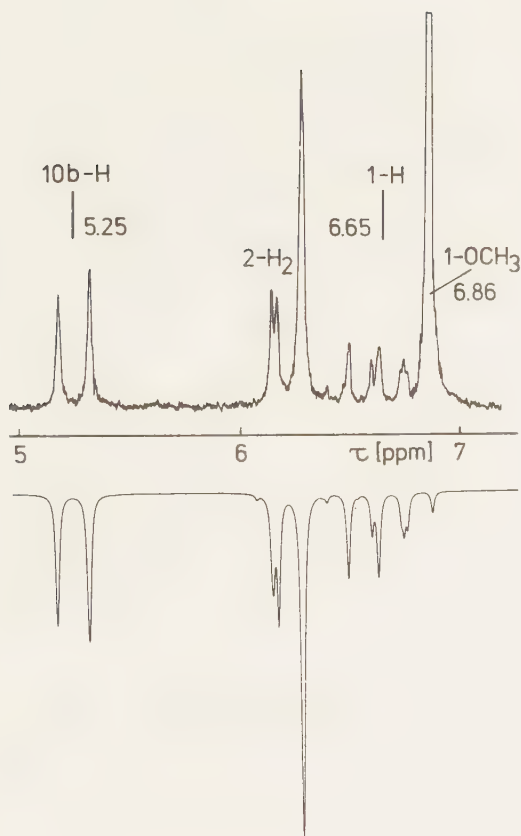
Das Stereoisomere 67 wurde nicht isoliert, jedoch im Summen-¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen. Die Analyse der 1-Methylsignale weist ein 56:39-Gemisch von 66 und 67 nach, daneben noch 5 % eines möglichen Regioisomeren, dessen Methylgruppe bei τ 8.42 vermutet wird.

Die Tieffeld-Lage des 10b-H-Singulett von 67 (τ 5.26; berechnet 5.20) geht ähnlich wie bei 65 auf die beiden negativen Inkremente von trans-Methyl (-0.42) und cis-Nitrilgruppe (-0.33) zurück. Die Dubletts der diastereotopen 2-Protonen lassen sich zweifelsfrei zuordnen: τ 5.93 für 2-H_D und 6.65 für 2-H_C ($J_{\text{gem.}}$ = -11.0 Hz).

3.2.9 Acrylsäure-methylester

Acrylsäure-methylester nahm 14 in wenigen Minuten auf unter Bildung der 1-Carbonester 68 und 69 im 57:43-Verhältnis. 68 fiel nach säulenchromatographischer Trennung kristallin an (38 %), während 69 als farbloses Öl charakterisiert wurde.





Berechnete NMR-Daten

1-H	6.65
2-H _C	6.20
2-H _D	6.26
10b-H	5.25
J _{gem.}	-12.54 Hz
J _{1,2 (C)}	6.09 Hz
J _{1,2 (D)}	8.92 Hz
J _{1,10b}	8.89 Hz

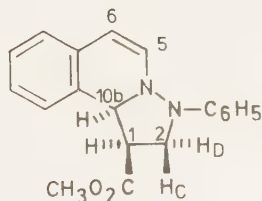


Abb. 7. ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Acrylsäure-methylester-Adduktes 68 bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

Für das kristalline Addukt 68 verrät das 3H-Signal bei τ 6.86 sofort die voll im Abschirmkegel des aromatischen Molekülteils befindliche Methylester-Gruppe an C-1 (vergl. Tab. 10). Das Dublett bei τ 5.25 mit $J = 8.9$ Hz entspricht der Erwartung für 10b-H mit cis-ständigem Kopplungspartner in 1-Stellung (berech-

net mit Gl. (2) 5.34). Zusammen mit den restlichen Ringprotonen 1-H und 2-H₂ entsteht ein ABCD-Spektrum (fast AC₂D-Typ), das mit Hilfe des iterativen Rechenprogramms LAME³⁸⁾ simuliert wurde. Das Ergebnis wird im unteren Teil von Abb. 7 mit dem Ausschnitt des experimentellen Spektrums verglichen. Das Proton bei τ 6.65 ließ sich wegen der größten Anzahl koppeln-der Partner als 1-H identifizieren; außerdem erscheint die Hochfeldlage dieses Protons - an C-10b und C-2 sorgen N-Funktionen für stärkere Entschirmung - plausibel. Die τ - und J-Werte der 2-Protonen wurden auf "Versuch und Irrtum" ermittelt, wobei das erreichbare Höchstmaß an Deckungsgleichheit von berechnetem und experimentellem Spektrum als Kriterium der Güte und Zuverlässigkeit der ermittelten Parameter diente. Jedes der beiden 2-H betätigt neben der geminalen eine vic.-Kopplung zum 1-H. Ordnet man den größeren Wert $J_{1,2(D)} = 8.9$ Hz der cis-Beziehung zu, ergibt sich τ 6.26 für 2-H_D und 6.20 für 2-H_C. Obwohl die τ -Werte ähnlich sind, ist die Zuordnung beim Vergleich mit nach Gl. (2) berechneten Werten sinnvoll: 6.13 für 2-H_C und 6.24 für 2-H_D.

Das ölige Isomere zeigt ein informationsarmes ¹H-NMR-Spektrum mit sehr ähnlichen τ -Werten für 1-H und 2-H₂; das Estermethyl-Singulett bei τ 6.38 fällt zusätzlich in diesen Bereich. Man erkennt in Abb. 8 neben dem AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H bei τ 3.83 und 4.49 ($J = 7.5$ Hz) ein mehrfach aufgespaltenes Signal bei τ 5.53, das wahrscheinlich auf 10b-H von 69 zurückgeht. Lösungsmittelwechsel brachte keine nennenswerten Verbesserung. Auf die zunächst ungeklärte Multiplizität des 10b-H kommen wir später zurück.

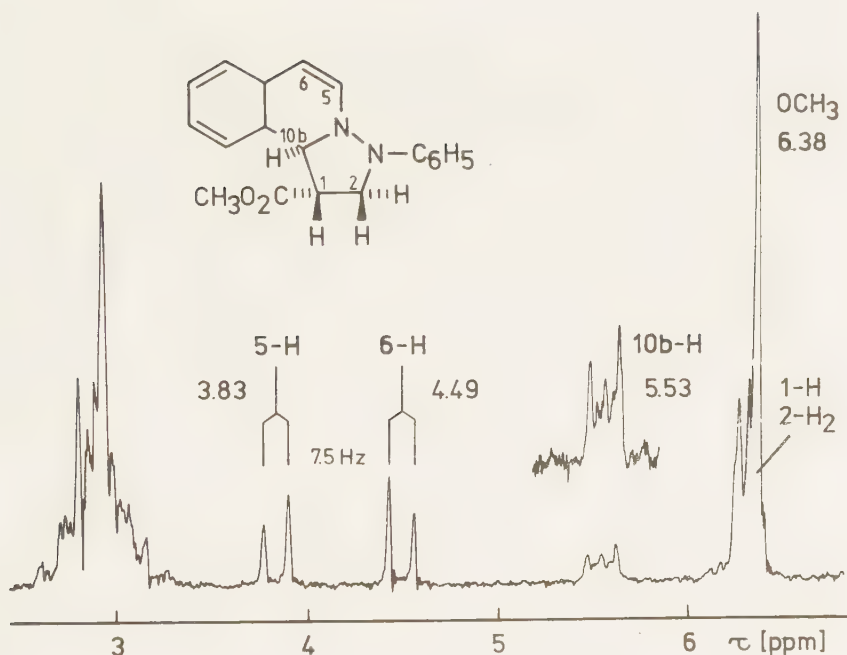


Abb. 8. ¹H-NMR-Spektrum des Acrylsäure-methylester-Adduktes 69 bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard

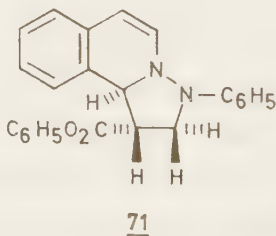
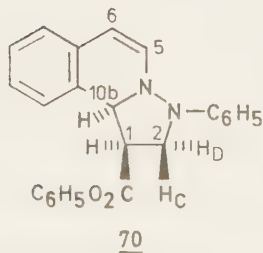
Die Daten bieten keine ausreichende Basis für die Zuweisung der Struktur 69. Ich halte jedoch die Analogie mit dem strukturell geklärten Acrylnitril-Addukt 73 für tragfähig (Kap. 3.2.11).

In einem gesonderten Experiment "titrierte" man 37 in CDCl₃ mit Acrylsäure-methylester. Die Analyse des Summenspektrums erlaubte es nicht, das Auftreten eines 2-Carbonesters völlig auszuschließen. Signalflächenvergleich der gut separierten, auf die 10b-H in 68 und 69 zurückgehenden Signale ergab ein Isomerenverhältnis von 57:43.

Bemerkenswert ist noch die Beobachtung, daß in CDCl_3 gelöstes 69 ein dem Maleinsäure-dimethylester-Addukt 55 ähnliches Verhalten zeigt. Die NMR-Signale des Primäradduktes verschwanden im Laufe einiger Tage zugunsten derer eines Hydrazoumlagerungs-Produktes. Letzteres wurde im vorliegenden Fall nicht weiter untersucht, wohl aber bei dem später diskutierten Acrylnitril-Addukt 73.

3.2.10 Acrylsäure-phenylester

Das Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 wurde mit dem Dipolarophil in Hexadeuteriobenzol im NMR-Probenrohr umgesetzt. Man erhielt ein Spektrum, demzufolge die Isomeren 70 und 71 gebildet wurden. Wegen Signalüberlappungen - auch bei Lösungsmittelwechsel - kann das Isomerenverhältnis nicht angegeben werden. Nach präparativer Schichtchromatographie isolierte ich 35 % kristallines 70, 71 erlitt bei der Trennung möglicherweise Zersetzung. Aus der spektralen Ähnlichkeit mit 68 erschließen wir die Struktur 70.



In der ^1H -NMR-Analyse der Ringprotonen erwies sich 7o als Modell dem Acrylsäure-methylester-Addukt 68 überlegen. Abb. 9 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 7o in Hexadeuteriobenzol mit der in diesem Solvens besonders großen, die Interpretation erleichternden Separierung der 2-Protonen (τ 6.18 und 6.63). Letzteres geht, wie ein Vergleich mit dem Spektrum in CDCl_3 lehrt, auf den bekannten "ASIS-Effekt" ³⁹⁾ des aromatischen Lösungsmittels zurück.

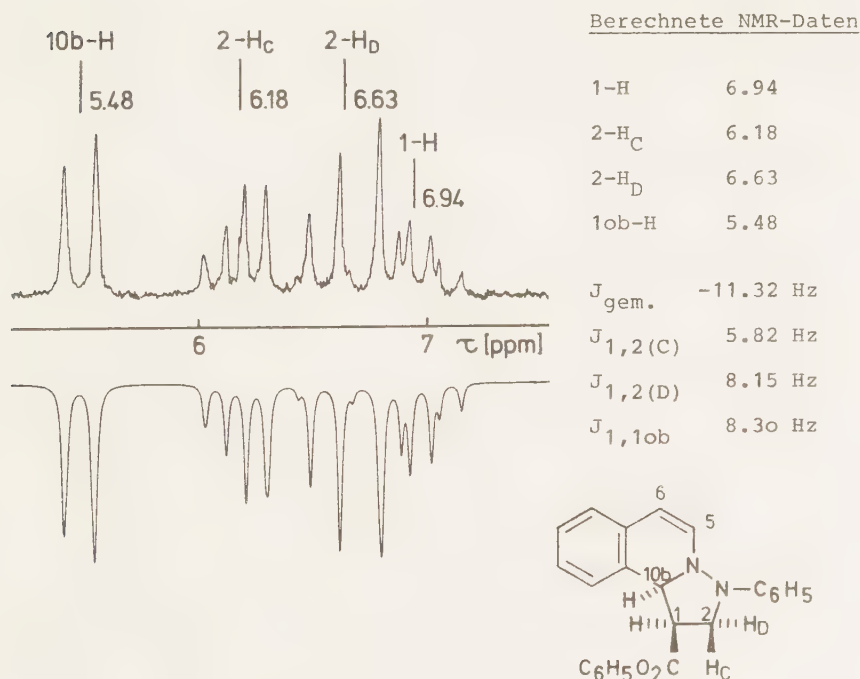
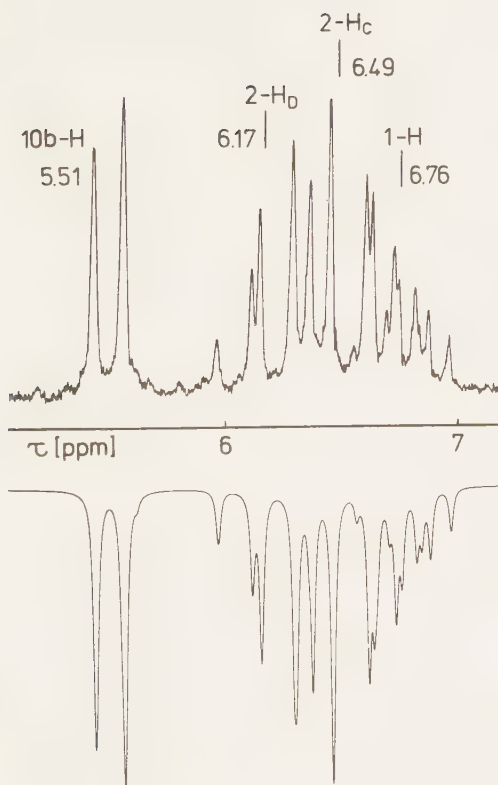
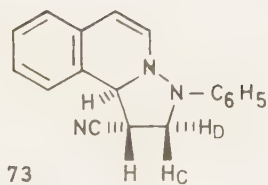
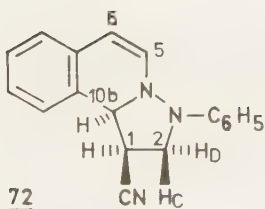


Abb. 9. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Acrylsäure-phenylester-Adduktes 7o bei 60 MHz in C_6D_6 mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

Die Behandlung mit dem Rechenprogramm LAME ³⁸⁾ wurde dadurch erleichtert, daß man dem Spektrum einige Parameter näherungsweise durch Auswertung nach erster Ordnung entnehmen konnte. Als Ausgangspunkt diente dabei das 2-H_C-Doppeldublett bei τ 6.18 neben dem 1ob-H-Dublett bei τ 5.48. Das stärker aufgespaltene 1-H-Multiplett fand sich erwartungsgemäß bei höchstem Feld (6.94). Die Unterscheidung der diastereotopen 2-H_C und 2-H_D erfolgte in Anlehnung an 68 auf der Basis $J_{1,2}(\text{cis}) > J_{1,2}(\text{trans})$. Demnach muß das Signal bei τ 6.63 mit den Konstanten $J_{1,2} = 8.16$ Hz und $J_{\text{gem.}} = -11.32$ auf das 2-H_D zurückgehen. Die infrarote Ester-Carbonylschwingung liegt mit 1750 cm^{-1} annähernd im Bereich für Phenolester ²⁶⁾.

3.2.11 Acrylnitril

Die dunkelrote Lösung von 37 in Benzol wurde nach Zusatz von Acrylnitril in Minutenfrist entfärbt. Aus Ether/Petrolether kristallisierten 33 % des Cycloadduktes 72. Das Isomere 73 war durch säulenchromatographische Auftrennung der Mutterlauge von 72 als farbloses Öl zugänglich (21 %). Hexadeuteriobenzol erwies sich als geeignetes Lösungsmittel zur quantitativen ¹H-NMR-Analyse; Flächenvergleich der eben getrennten 5-H-Dubletts von 72 und 73 weist ein 56:44-Gemisch nach. Die Isomerenverteilung entspricht damit annähernd der des Acrylsäuremethylesters (in CDCl₃), wobei die Frage des Lösungsmiteleinflusses unbeantwortet bleibt. Die Kriterien der Zuordnung von 72 und 73 bedürfen nach den vorangegangenen Beispielen 68 - 70 nicht der Wiederholung. Der Spektrenhabitus des ABCD-Systems von



Berechnete NMR-Daten

1-H	6.76
2-H _C	6.49
2-H _D	6.17
10b-H	5.51
$J_{\text{gem.}}$	-11.48 Hz
$J_{1,2(\text{C})}$	5.58 Hz
$J_{1,2(\text{D})}$	8.85 Hz
$J_{1,10b}$	7.72 Hz

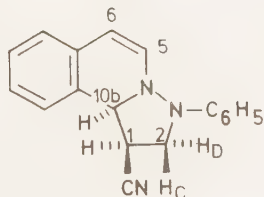


Abb. 10. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Acrylnitril-Addukts 72 bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

72 (CDCl_3 , Abb. 10) ähnelt dem von 70 und machte eine Computer-Simulation erforderlich. Auffallendster Unterschied zu 70 ist eine Vertauschung der Reihenfolge der mit -11.5 Hz koppeln- den, geminalen 2-Protonen; 2- H_D erscheint jetzt bei tieferem Feld (τ 6.17, $J_{1,2} = 8.9$ Hz) als 2- H_C (τ 6.49, $J_{1,2} = 5.6$ Hz), wobei wiederum die größere vic.-Kopplung der cis-Beziehung zu- geschrieben wurde. Die Nitrilgruppe entschirmt somit das trans-vic. 2- H_D stärker als das cis-vic. 2- H_C . Dies deckt sich mit der statistischen Analyse von Cycloaddukten mit Nitrilfunktion (Tab. 7), die -0.54 und -0.33 ppm für trans-vic. und cis-vic. H ergab. In dieser Koinzidenz der Aussagen aus τ - und J-Wer- ten liegt ein indirekter Beweis für die zum 10b-H trans-stän- dige 1-Nitrilgruppe.

In Tab. 11 finden sich die später diskutierten ^{13}C -NMR-Daten. In dem teilentkoppelten Spektrum von 72 in CDCl_3 treten im Bereich der $\text{sp}^3\text{-C}$ -Atome drei Signale auf. Die Dublett-Natur der bei höchstem Feld befindlichen Resonanz weist das C-1 (δ 39.43) als Methin-Kohlenstoff aus. C-2 (δ 54.95) und C-10b (δ 60.65) unterliegen dem entschirmenden Einfluß zweier be- nachbarter N-Atome, können aber aufgrund ihrer Signal-Multi- plizitäten unterschieden werden (Triplet und Dublett).

Das ^1H -NMR-Spektrum des nicht kristallinen Isomeren 73 (60 MHz) in Deuteriochloroform oder Hexadeuteriobenzol gleicht dem von 69 sehr (vgl. Abb. 8). Das 4-Spinsystem der Fünfring-Protonen steht dem AC_2D -Fall nahe und macht eine Auswertung nach er- ster Ordnung unmöglich. Das ^1H -NMR-Spektrum bei 100 MHz von 73 in CDCl_3 führte weiter. Abb. 11a und 11b zeigen zwei gedehnte Ausschnitte aus dem komplizierten Spektrum, welches erfolgreich

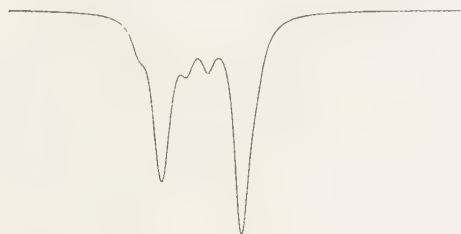
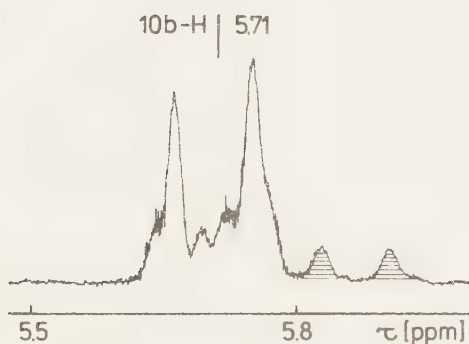
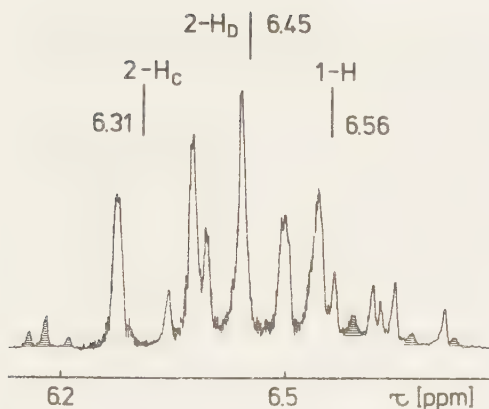


Abb. 11a und 11b.

Ausschnitte aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Acrylnitril-Addukts 73 bei 100 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard; darunter die berechneten Spektren

Berechnete NMR-Daten

1-H	6.56
2-H _C	6.31
2-H _D	6.45
1ob-H	5.71
$J_{\text{gem.}}$	-10.78 Hz
$J_{1,2(\text{C})}$	9.84 Hz
$J_{1,2(\text{D})}$	8.05 Hz
$J_{1,1\text{ob}}$	9.26 Hz

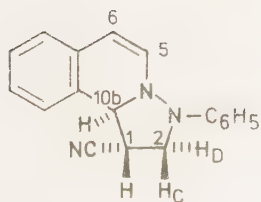


Abb. 11b.

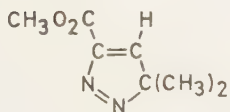
simuliert werden konnte. 1-H und 2-H₂ (Abb. 11a) stellen ein dicht verschachteltes 3-Spinsystem dar, dessen Interpretation durch einige kleine Fremdsignale (schraffiert in Abb. 11a und 11b) erschwert wurde. 73 erleidet nämlich wie 55 und 69 in Lösung langsam Hydrazoumlagerung zu 191, was in Kap. 12.2.4 näher diskutiert wird. Subtrahiert man die auf 191 zurückgehenden Signale, bleibt das durch Simulation erhaltene Spektrum übrig. Die nicht direkt ablesbaren Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen wurden zunächst aus bekannten Daten ähnlicher Systeme abgeschätzt und in zahlreichen Rechnungen bis zur bestmöglichen Deckungsgleichheit mit dem experimentellen Spektrum variiert. Die Übereinstimmung von experimentellem und simuliertem Spektrum befriedigt nicht nur ästhetisch, sondern illustriert die Aussagekraft der Computer-Simulation bei der Analyse komplexer Spinsysteme.

Die trans-Beziehung zwischen 1-H und 10b-H wird durch die Näherungsrechnung des τ -Wertes für 10b-H aus Inkrementen (Tab. 7) gestützt: gefunden 5.71, berechnet 5.62. Die cis-Beziehung hätte 5.41 erwarten lassen und wurde für 72 bei τ 5.51 gefunden. Eine Abschätzung der chemischen Verschiebungen der restlichen Ringprotonen mittels Gl. (2) deckt sich befriedigend mit den durch Simulation berechneten Werten.

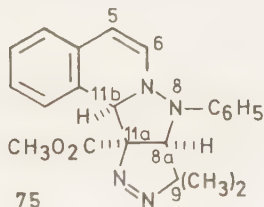
Es war zunächst nicht auszuschließen, daß die breite, stark aufgespaltene Signalforn des 10b-H Folge einer zufällig dort befindlichen Verunreinigung der Probe war. Abb. 11b belegt den auf höhere Spektrenordnung zurückgehenden Habitus dieses Signals. Ein ähnliches 10b-H-Signal trat auch beim Methacrylat-Addukt 69 auf (Abb. 8).

3.2.12 3,3-Dimethyl-3H-pyrazol-5-carbonsäure-methylester

Die Eignung des 3H-Pyrazols 74, als Reaktionspartner bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen zu dienen, wurde jüngst von REISSIG ⁴⁰⁾ aufgezeigt. Es gelang, Primäraddukte mit Diazoalkanen als labile Vorstufen der stickstoff-freien Reaktionsprodukte nachzuweisen.



74



75

Isochinolinium-N-phenylimid (14) addiert sich rasch und in hoher Ausbeute an das Strukturelement des α,β -ungesättigten Carbonesters in 74. Worauf gründet sich die Struktur 75 für das zu 94 % isolierte Produkt ?

Die ¹H-NMR-Singulets bei τ 4.79 und 6.23 beweisen die Orientierung, die der überlegenen Richtwirkung der Carbonestergruppe entspringt; vielleicht verstärkt die elektronenanziehende Azogruppe sogar diesen Effekt. Die cis-Beziehung zwischen 11b-H und 11a-Carbonester wird durch die Lage des OCH₃-Singulets bei τ 6.33 hinreichend gesichert. Im Spektrum einer Lösung aus äquimolaren Mengen 3H-Pyrazol und 37 in CDCl₃ findet man einen winzigen Peak bei τ 6.82 (ca. 3 %), der auf

das Diastereomere mit trans-ständiger Estergruppe zurückgehen könnte.

Bemerkenswert ist $\Delta\tau = 0.42$ ppm für die 9-Methylreste bei τ 8.26 und 8.68. Das Hochfeld-Singulett bei 6.68 erscheint "normal" in seiner chemischen Verschiebung, wie ein Vergleich mit dem exo-DIELS-ALDER-Addukt von 74 mit Cyclopentadien lehrt. Dort fand man τ 8.52 und 8.69 ⁴⁰⁾. Wahrscheinlich befindet sich eine der beiden Methylgruppen von 75 in der entschirmenden Ringebene des 8-Phenylrestes.

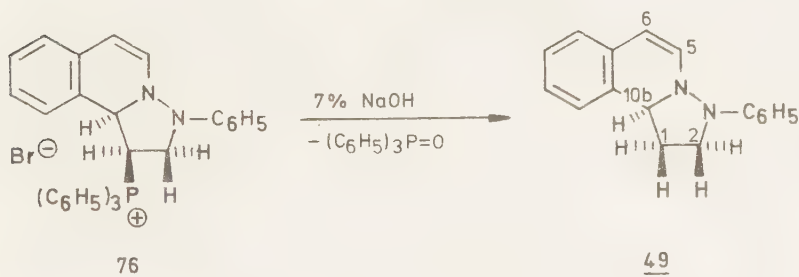
Der Schmelzvorgang von 75 war bei 166-167 °C von Aufschäumen begleitet. Vermutlich kommt es zur Abspaltung von Stickstoff unter Bildung nicht untersuchter Produkte.

3.2.13 Vinyl-triphenylphosphonium-bromid

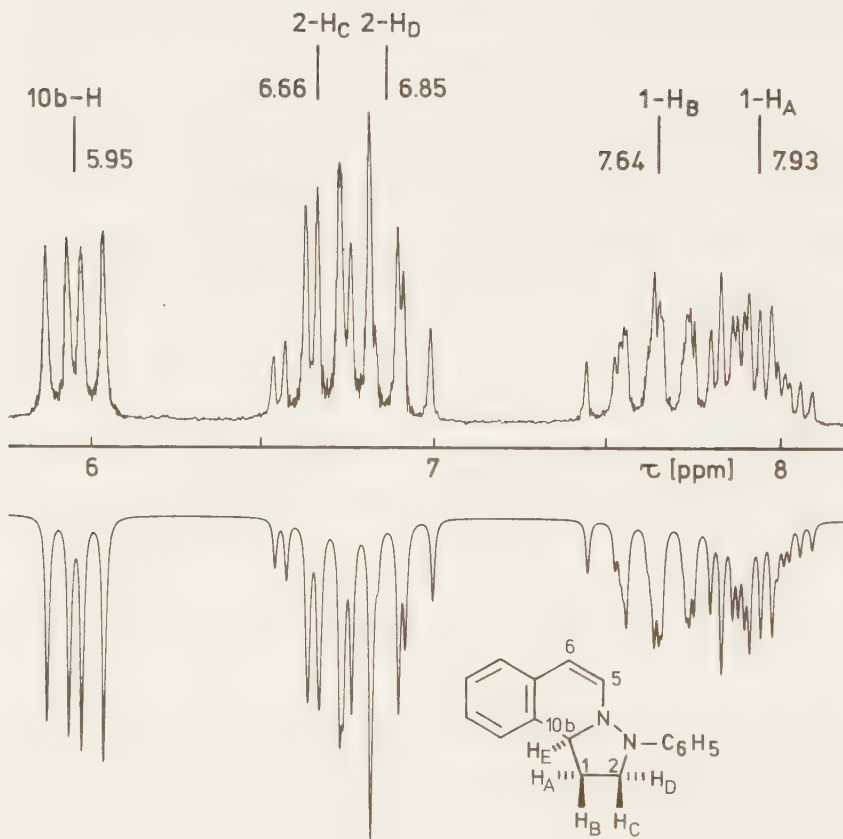
Vinyl-phosphoniumsalze besitzen eine ausgeprägte Bereitschaft, mit Nucleophilen und Dienen zu reagieren. Die Möglichkeit, 1,3-dipolare Cycloadditionen an der durch den positiven Phosphor aktivierten CC-Doppelbindung durchzuführen, wurde bisher wenig genutzt. So wurden z.B. Diazoalkane an Vinyl-triphenylphosphonium-bromid addiert unter Bildung von isolierbaren 2-Pyrazolin-3-yltriphenylphosphonium-bromiden ⁴¹⁾. Letztere bilden Vorstufen für interessante Folgereaktionen. So konnte man sie durch WITTIG-Olefinierung in entsprechende Pyrazolderivate überführen. Spaltung mit wässrigem Alkali lieferte 2-Pyrazoline unter Verlust von Triphenylphosphinoxid ⁴¹⁾.

Überträgt man die für Diazoalkane skizzierte Reaktionsfolge

auf Isochinolinium-N-phenylimid (14), sollte man zum Grundkörper 49 gelangen. Der Umweg über Vinyl-triphenylphosphoniumbromid war erforderlich, da Ethylen selbst nicht mit 14 reagiert. Vergebliche Versuche wurden unter Normaldruck mit dem Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 und mit Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18) in mit Ethylen gesättigter Etherlösung bei 0 °C durchgeführt. Auch nach 3 Monaten war keine Addition eingetreten.



Die Umsetzung von in Methylenchlorid eingeschütteltem 14 mit der Titelverbindung erfolgte unter rascher Entfärbung der tiefroten Lösung und lieferte ein nicht isoliertes Primäraddukt, dem in Analogie zu 68 und 72 die Struktur 76 zukommen sollte. Man schüttelte das rohe Phosphoniumsalz 76 45 Minuten mit 7-proz. Natronlauge und extrahierte anschließend mit Ether. Vermutlich kommt es dabei zur Bildung einer Zwischenstufe mit pentakovalentem Phosphor, die irreversibel zu Diphenylalkylphosphinoxid und Benzol ⁴²⁾ oder, wie im vorliegenden Fall, zu Triphenylphosphinoxid und Alkan ⁴³⁾ zerfällt. Nach Abtrennung des Phosphinoxids aus der etherischen Phase, säulenchromatographischer Reinigung und Kristallisation erhielt man 7 %



Berechnete NMR-Daten

1-H _A	7.93	J _{AC}	2.80 Hz	J _{BE}	10.55 Hz
1-H _B	7.64	J _{AD}	8.37 Hz	J _{AB}	-11.40 Hz
2-H _C	6.66	J _{BC}	9.50 Hz	J _{CD}	-10.00 Hz
2-H _D	6.85	J _{BD}	8.20 Hz		
10b-H	5.95	J _{AE}	6.30 Hz		

Abb. 12. ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Stammkörpers 49 bei 100 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

farbloses 49. Die gewünschte Umsetzung läuft also leider nur als Nebenreaktion ab.

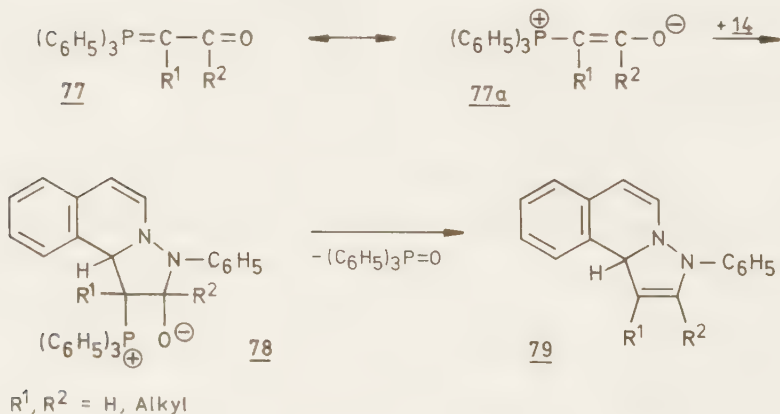
Abb. 12 zeigt den Ringprotonen-Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum einer frischen Lösung von 49 in CDCl_3 . Die nicht abgebildeten Vinylprotonen 5-H und 6-H bei τ 4.01 und 4.76 ($J = 8.0$ Hz) stellten einen ersten zuverlässigen Hinweis für die erfolgreiche Bildung von 49 dar. Der Bereich von τ 5.50 - 8.50 ist infolge zahlreicher Kopplungsbeziehungen durch großen Signalreichtum geprägt. Man erkennt drei Signalgruppen mit Flächenverhältnissen von 1:2:2. Das bei tiefstem Feld befindliche Doppeldublett entspricht in Multiplizität und τ -Wert den Erwartungen für 1ob-H. Die 2-Protonen lassen gegenüber 1-H₂ eine paramagnetische Verschiebung aufgrund der benachbarten Stickstoff-Funktion erwarten und werden daher der Gruppierung bei τ 6.75 zugeordnet. Innerhalb jeder Signalgruppe unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen nur wenig, was eine Auswertung nach erster Ordnung unmöglich machte.

Die in Anlehnung an bekannte Systeme abgeschätzten NMR-Parameter dienten als Grundlage für die erfolgreiche Simulation (mit LAME³⁸⁾, die zu Abb. 12 führte. Die sterische Zuordnung geschah dabei auf der Basis von Kopplungskonstanten (vergl. S. 32). Der geringe Unterschied von $J_{B,D} = 8.20$ Hz (trans) und $J_{A,D} = 8.37$ Hz (cis) war für die Zuordnung wertlos, jedoch machten die restlichen Kopplungsbeziehungen die Identifizierung aller Ringprotonen eindeutig. Bemerkenswert klein erscheint die $J_{A,C}$ -trans-Kopplung mit 2.8 Hz.

Die Lösung von 49 in CDCl_3 oder Hexadeuteriobenzol ist nicht

lange haltbar. Ähnlich wie bei 55, 69 und 73 beschrieben, zeigte ein nach sechs Stunden erneut registriertes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 49 zahlreiche neue Signale, welche auf das in Kap. 12.2.2 diskutierte Hydrazoumlagerungs-Produkt 19o zurückgehen.

Abschließend soll noch ein interessanter, nicht mehr in Angriff genommener präparativer Aspekt erwähnt werden. Die Umsetzung von 2-Oxo-alkylidenphosphoranen mit verschiedenen 1,3-Dipolen stellt ein leistungsfähiges Prinzip zur Synthese von Heterocyclen dar und wurde ausgiebig untersucht ⁴⁴⁾. Die Reaktion kann als Cycloaddition an das Enol-betain 77a aufgefaßt werden. Gelegentlich (z.B. bei Nitriloxiden) wird auch Addition an die P=C-Doppelbindung beobachtet.



Nach diesem Verfahren sollte es möglich sein, das Primäraddukt 78 unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid in ein Acetylen-Addukt des Typs 79 überführen. Die direkte Reaktion von 14

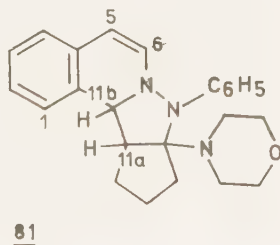
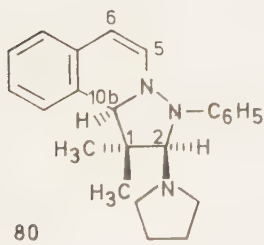
mit einem entsprechenden Acetylen gelingt nicht.

3.3 Elektronen-reiche Dipolarophile

3.3.1 1-Pyrrolidinoisobuten

Die Umsetzung von 1-Pyrrolidinoisobuten mit 14 nach der in situ-Methode lieferte 52 % des blaßgelben Cycloaddukts 80. Die in 5 Minuten erfolgende Entfärbung der tiefroten Lösung aus 2-Anilino-isochinoliniumchlorid (33) und Triethylamin in Methylenchlorid belegt den aktivierenden Einfluß des elektro-nenliefernden Restes im Isobuten.

Ein entsprechendes Cycloaddukt mit 1-Morpholinoisobuten wurde von DURST ¹⁹⁾ beschrieben.



Im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen bei τ 3.68 und 4.83 die Signale der Vinylprotonen 5-H und 6-H ($J = 7.5$ Hz), was den 1,2-Dihydro-isochinolin-Abkömmling belegt.

Wie wurde die Orientierung gemäß 80 gesichert ? Die beiden Singulets bei τ 5.78 und 5.83 für 10b-H und 2-H sind nur mit 80 vereinbar. Der geringe Abstand von nur 3.0 Hz macht die - uninteressante - Unterscheidung der auf 10b-H und 2-H zu-

rückgehenden Singulettts sehr schwierig. Ein Vergleich mit dem ^1H -NMR-Spektrum des analogen Adduktes 136 aus Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18) und 1-Pyrrolidinoisobuten sorgt für die wünschenswerte Sicherheit der cis-Beziehung von 10b-H und 2-H. Die Umkehr der Additionsrichtung, verglichen mit elektronenarmen, monosubstituierten Ethylenen, deckt sich mit Befunden bei anderen Azomethin-iminen wie z.B. 2⁴⁾ und 3⁷⁾.

Ähnliches gilt hinsichtlich der Reversibilität der Cycloaddition von Enaminen ⁷⁾. Das Addukt 80 riecht nach 1-Pyrrolidinoisobuten. Die vermutete Rückspaltungstendenz wurde durch einige Experimente gesichert. Lösungen von 80 in verschiedenen organischen Solvenzien färben sich schon bei gelindem Erwärmen (ab 40 °C) reversibel rot; diese Reversibilität zeigt die hohe Mobilität des Cycloadditions-Gleichgewichts, d.h. große dipolarophile Aktivität des Enamins an. Zugabe eines Dipolarophils, das wie z.B. Acrylnitril ein stabiles Addukt bildet, bewirkt sofortige, irreversible Entfärbung. Ein bei 60 °C in Chlorbenzol angefertigtes UV-Spektrum zeigt neben der Eigenabsorption von 80 eine Bande bei 330 nm ($\log \epsilon = 3.84$), deren Flanke sich im langwelligen Bereich bis 550 nm erstreckt.

Das in der heißen Lösung von 80 in Ethanol im Gleichgewicht befindliche Enamin ließ sich nach saurer Hydrolyse über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Isobutyraldehyds nachweisen.

3.3.2 1-Morpholinocyclopenten

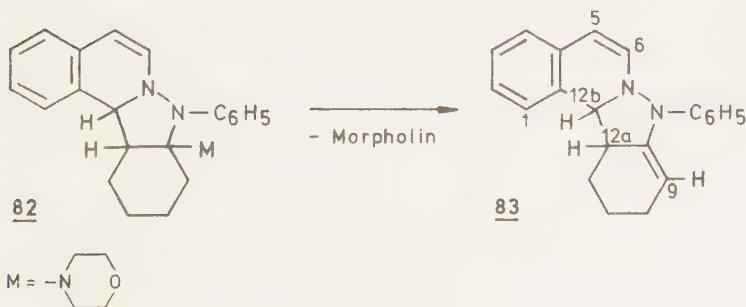
Auch das analog 80 bereitete Addukt 81 des 1-Morpholinocyclopentens neigt in Lösung bei gelindem Erwärmen zur Rückspaltung;

der Schmelzvorgang ist von reversibler Thermochemie begleitet. Die spärliche Ausbeute von 33 % geht wahrscheinlich darauf zurück, daß ein diastereomeres Addukt in der öligen Mutterlauge blieb.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 81 in CDCl_3 ist ein mit 10.0 Hz aufgespaltenes Dublett bei τ 5.77 (11b-H) für die Orientierung beweisend; $J = 10.0$ Hz läßt im Vergleich mit anderen Cycloaddukten (Tab. 5 und 6; J_{BE}) eine trans-Beziehung von 11a-H und 11b-H möglich erscheinen. 11a-H tritt als breites, bei τ 6.5 zentriertes Multipllett auf.

3.3.3 1-Morpholinocyclohexen

Die Umsetzung von 14 mit 1-Morpholinocyclohexen nahm einen abweichenden Verlauf. Statt des Primäraddukts 82 isolierte man als Hauptprodukt eine ölige, nicht analysenrein erhaltene Substanz, für die aufgrund der spektralen Daten die Struktur 83 vorgeschlagen wird. Für die mutmaßliche Morpholin-Abspaltung findet man in Lit. 7 eine Parallele.



In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß das Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 als Dipolquelle bei der Addition von Enaminen ungeeignet ist. Als man eine Lösung von 37 in Chloroform mit 1-Morpholinocyclohexen versetzte, erfolgte schlagartig Entfärbung der tiefroten Lösung. Nach wenigen Minuten erfolgte die Abscheidung eines farblosen, schwerlöslichen Feststoffes. Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Morpholin in Chloroform führte im gesonderten Experiment zur gleichen Verbindung, deren Elementaranalyse das Vorliegen von Morphinolium-morpholinodithiocarbaminat ⁴⁵⁾ belegt.

Das bei der Reaktion von 14 mit der Titelverbindung gebildete Nebenprodukt 197 wird unter 12.2.6 besprochen.

Das ¹H-NMR-Spektrum des öligen 83 in CDCl₃ zeigt das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H (hier umgekehrte Zählweise wie bisher !) bei τ 4.65 und 3.83 ($J = 8.0$ Hz) und das auf 12b-H zurückgehende Dublett bei τ 5.89 ($J = 11.0$ Hz).

Hinsichtlich der Eliminierung von Morpholin aus 82 gibt es prinzipiell zwei Richtungen. Ein Vinylproton bei τ 4.80 (9-H, verbreitertes Singulett) spricht für die wohl aus Spannungsgründen bevorzugte Bildung von 83. Der τ -Wert dieses β -Enamin-Protons erscheint vernünftig, wie ein Vergleich mit 5-H (τ 4.65) im gleichen Molekül lehrt.

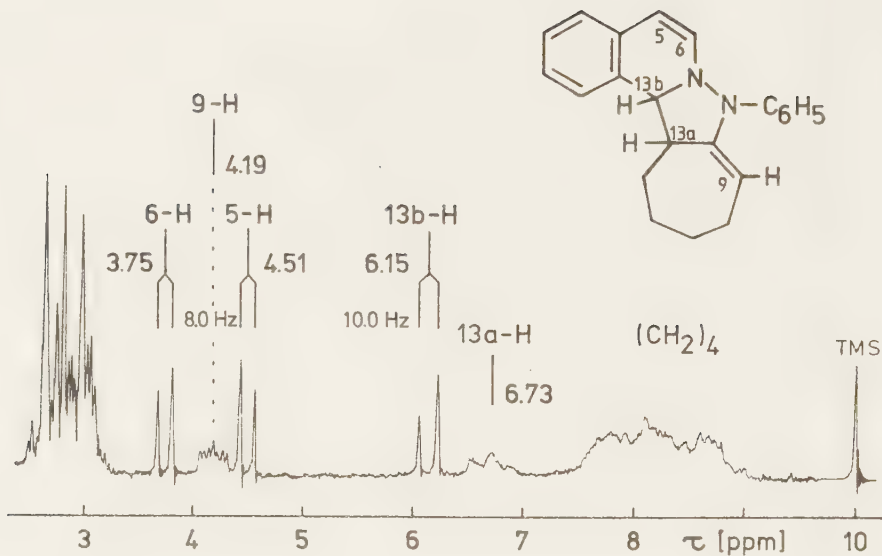
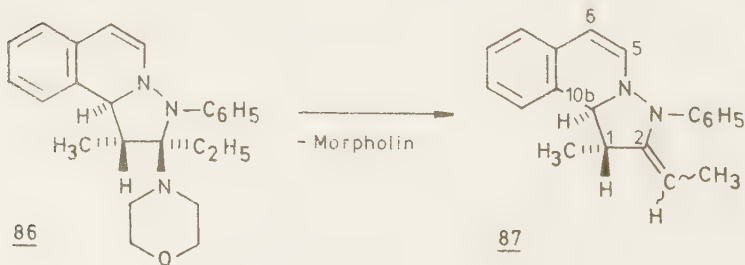


Abb. 13. $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 85 bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

3.3.5 3-Morpholinopenten-2

Die Titelverbindung lieferte mit 14 ein nicht rein erhaltenes Produkt, dem man nach $^1\text{H-NMR}$ -Vergleich mit 83 und 85 die aus 86 abgeleitete Struktur 87 zuwies.



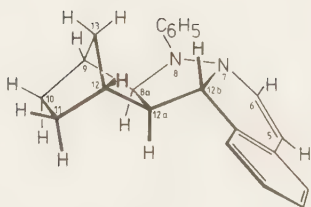
Das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H (τ 3.70 und 4.63) mit $J = 7.5$ Hz sowie ein breites, auf das exocyclische β -Enamin-Proton zurückgehendes Multiplett (τ 4.82) sind zweifelsfrei bestimmbar. Das Multiplett der Methylsignale legt ein Stereoisomeren-Gemisch nahe. Die trans-Beziehung von 10b-H und 1-H in 87 sei vermutet, da das 10b-H-Dublett bei τ 6.27 dem nach Gl. (2) abgeschätzten Wert von 6.36 nahekommmt; trans-ständiges 1-Methyl ließe 5.53 erwarten. Allerdings ist nicht sicher, ob die Inkremente von Tab. 7 noch auf 87 anwendbar sind, da das sp^2 -Zentrum im 5-gliedrigen Ring konformative Änderungen auslösen kann. Weiterhin liegt die beobachtete Kopplung von 10.0 Hz im Bereich anderer $J_{1,10b}$ -trans-Kopplungen (vergl. Tab. 5). Ein Quartett bei τ 7.75 ($J = 7.0$ Hz) könnte auf 1-H zurückgehen. Die 1-Methylgruppe liegt wahrscheinlich bei τ 8.90 (Dublett, $J = 7.0$ Hz).

Es gelang, rohes 87 in den 2,3-Dihydro-indol-Körper 201 umzulagern und damit die Struktur auf chemischem Wege zu sichern. Die Reaktion wird in Kap. 12.2.7 diskutiert.

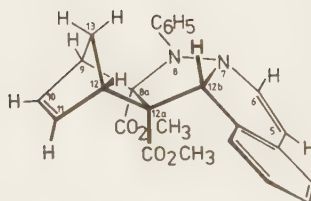
3.4 Winkelgespannte Cycloalkene

3.4.1 Norbornen

Die bevorzugte exo-Anlagerung von Dienen und 1,3-Dipolen an die Doppelbindung des Norbornens ist lange bekannt⁴⁶⁻⁴⁸). Bei der Umsetzung des Schwefelkohlenstoff-Adduktes 37 mit Norbornen in Methylenechlorid erhielt man nach 24-stündiger Reaktionszeit und anschließender säulenchromatographischer Reinigung 42 % des farblosen exo-Adduktes 88.



88



89

Das ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3) erlaubt eine sichere Zuordnung der Signale. Ein einfaches, auf früheren Erfahrungen mit Norbornen- und Norbornadien-Addukten ⁴⁸⁾ beruhendes diagnostisches Kriterium besteht in einer sehr kleinen, häufig nicht aufgelösten Kopplung der Brückenkopf-Protonen mit den benachbarten endo-Wasserstoffen 8a-H (τ 7.02) und 12a-H (τ 7.54), die mit $J = 7.5$ Hz koppeln. Das teilweise verdeckte Signal des 12a-H zeigt eine zusätzliche Kopplung von 8.5 Hz mit 12b-H (τ 6.14); Linienverbreiterung durch schwache Kopplung von 12a-H mit 12-H und der geringe Unterschied von $J_{8a,12a}$ und $J_{12a,12b}$ führen zu scheinbarem Triplett für 12a-H anstelle des erwarteten Doppeldoublets. Kopplung von 8a-H mit 9-H führt lediglich zu einer leichten Verbreiterung des Signals; der Feinstruktur des gedehnten 8a-H-Doublets kann ein Wert von knapp 1 Hz entnommen werden.

Die τ -Werte der breiten Brückenkopf-Singulets von 9-H und 12-H liegen bei 7.46 und 7.82. Eine eindeutige Zuordnung zum Substitutionsort erscheint schwierig. Möglicherweise liegt 9-H, wie DREIDING-Modellbetrachtungen nahelegen, im entschirmenden

Anisotropiebereich des 8-Phenyls und erscheint daher bei tieferem Feld (7.46).

3.4.2 Norbornadien-5,6-dicarbonsäure-dimethylester

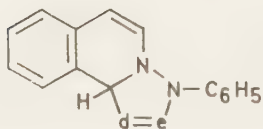
Erwartungsgemäß addierte sich 14 rascher als beim Norbornen an die durch die Estergruppen aktivierte 5,6- π -Bindung der Titelverbindung; nach 30 Minuten isolierte man kristallines 89 zu 61 %.

Die in Analogie zu 88 angenommene Struktur 89 erfährt ein zusätzliches beweisendes Argument in der Hochfeldverschiebung eines Methylester-Singulett bei τ 7.02, während das andere normal bei τ 6.31 auftritt. Das abgeschirmte OCH_3 -Signal muß auf die 12a-ständige Estergruppe zurückgehen, die sich im Abschirmfeld des cis-ständigen Benzteils befindet. Das 12b-H erscheint unter dem entschirmenden Einfluß des trans-Carbomethoxy-Restes als Singulett bei τ 5.13; das 10b-H des Maleinsäure-dimethylester-Adduktes 54 liegt bei τ 5.14. Sowohl die Brückenkopf-H-Signale bei τ 6.30 und 6.81 als auch die diastereotopen 13-Methylenprotonen ($J_{\text{gem.}} = -10.0$ Hz) bei τ 8.00 und 8.42 können nur unter Vorbehalt zugeordnet werden. Die Vinylprotonen 10-H und 11-H bilden ein AB-System bei τ 3.50 und 3.73 mit $J = 5.5$ Hz, das zusätzlich durch 9-H und 12-H aufgespalten wird ($J = 2.9$ und 3.3 Hz).

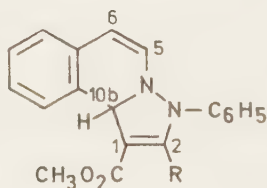
Ein Beweis für die exo-Addition wurde vorstehend nicht erbracht. Dieser sterische Ablauf gilt für Norbornadien, wo untergeordnet endo-Addition von 1,3-Dipolen beobachtet wurde ⁴⁹⁾, weniger streng als für Norbornen.

4. Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids
an acetylenische Dipolarophile

Primäraddukte des Typs 90 konnten trotz zahlreicher Bemühungen von BAST ¹⁰⁾, DURST ¹⁹⁾ und LINDNER ²⁴⁾ nicht rein erhalten werden. Die isolierten Verbindungen stellten sich als Folgeprodukte der labilen Primäraddukte heraus. Wir gehen darauf später ein.



90



91 R = H

92 R = C₆H₅

Wenn auch die Reindarstellung von Primäraddukten nicht gelang, so konnte ich ihre Bildung zweifelsfrei ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisen. Man bediente sich dabei der Umsetzung von 37 mit acetylenischen Dipolarophilen in CDCl₃ im NMR-Probenrohr. In einem Fall reichte die Lebensdauer des Primäradduktes aus, um das ganze Spektrum zu registrieren. Die Beobachtung, daß sich trotz geringen Überschusses an Dipolarophil die tiefroten Lösungen nicht entfärbten, eher noch nachdunkelten, zeigt das Ausmaß der Nebenreaktionen.

4.1 Propiolsäure-methylester

Ein bei 0 °C sofort nach der Vereinigung von 37 und Propiolsäure-methylester (geringer Überschuß) in CDCl_3 gemessenes Spektrum belegte die Bildung von 91. Man erkennt das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H bei τ 4.06 und 4.29 ($J = 7.5 \text{ Hz}$). Im Vergleich mit Cycloaddukten olefinischer Dipolarophile ist $\Delta\tau = 0.23 \text{ ppm}$ bemerkenswert klein.

Das Auftreten von zwei, mit nur etwa 2 Hz aufgespaltenen Dubletts bei τ 2.18 und 4.33 spricht für einen 1-Carbonester. Die kleine Kopplung von 2 Hz geht auf eine Allylkopplung des bei ungewöhnlich tiefem Feld befindlichen 2-H (τ 2.18) mit 10b-H (τ 4.33) zurück. Die starke Entschirmung des 2-H erklärt man mit der N-Substitution des Vinyl-C-2 und einem Anisotropie-Effekt des 3-Phenyls; das Enhydrazin- β -carbonester-System in 91 ist vermutlich weitgehend eingeebnet.

Weder das OCH_3 -Singulett bei τ 6.41 noch andere Signale treten verdoppelt auf. Die denkbare Bildung eines Regioisomeren kann demnach innerhalb der ^1H -NMR-Nachweisgrenze ausgeschlossen werden.

Nach 30 min waren die Signale von 91 zugunsten unspezifischer, breiter Banden verschwunden.

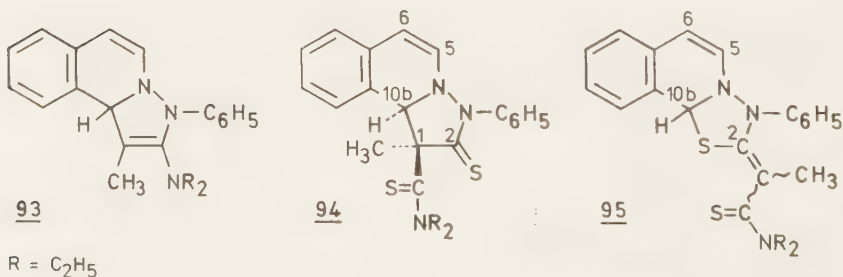
4.2 Phenylpropiolsäure-methylester

Die bei Raumtemperatur nach dem Muster von 91 durchgeführte Umsetzung ergab das Primäraddukt 92. Die Reaktion verläuft hier

sehr langsam; erst nach 30 min konnten Signale von 92 ausgemacht werden. Das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H tritt bei τ 3.62 und 4.33 zutage ($J = 7.5$ Hz). 10b-H erscheint als Singulett bei τ 4.12, das Methylester-Signal bei τ 6.58. Die Orientierung wurde entsprechend 91 angenommen.

4.3 1-Diethylaminopropin

Die Umsetzung von 37 mit dem Inamin in Chloroform nahm einen überraschenden Verlauf. Statt des erwarteten Ketenaminals 93 erhielt man 94 und 95. Die leuchtend gelbe Verbindung 94 kristallisierte zu 65 % aus dem Rohprodukt. Elementaranalyse und Massenspektrum belegen die Einbeziehung von Schwefelkohlenstoff und die 1:1:1-Zusammensetzung der Produkte. Im Massenspektrum von 94 treten Isochinolin als Basispeak und das schwefelhaltige Reststück mit $m/e = 278$ zu 26 % auf.



Führte man die obige Reaktion in Gegenwart von 4 Äquivalenten Schwefelkohlenstoff aus, wurde das Isomere 95 zum Hauptprodukt, das aus Ether in blaßgelben Tafeln zu 51 % anfiel. Die wechselseitige Verunreinigung von 94 und 95 bei beiden Reaktionen

wurde dünnenschichtchromatographisch sichergestellt.

Die Deutung des bei Raumtemperatur registrierten 100 MHz- ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 14) von 94 in CDCl_3 bereitete zunächst Schwierigkeiten. Der spektrale Habitus des 1,2-Dihydroisochinolin-Abkömmlings mit dem typischen AB-System des 5-H und 6-H bei τ 3.81 und 4.62 ($J = 8.0$ Hz) würde nicht im Widerspruch zu 93 stehen; 1ob-H (4.87) und 1- CH_3 (7.96) könnten zwanglos zugeordnet werden. Von den beiden $\text{N-C}_2\text{H}_5$ -Gruppen läßt sich zwar das Methyl-Triplett bei τ 8.94 identifizieren, die zugehörigen CH_2 -Protonen fehlen jedoch im 60 MHz-Spektrum ganz und heben sich auch im 100 MHz-Spektrum (Abb. 14, $+33^\circ\text{C}$) kaum von der Grundlinie ab. Das ^1H -NMR-Spektrum erwies sich als temperaturabhängig infolge eines dynamischen Phänomens. Wie in Abb. 14 gezeigt, treten die diastereotopen Methylenprotonen ab ca. -15°C deutlich in vier Gruppen zutage; unter -30°C begann leider die Kristallisation von 94. Temperaturen über $+90^\circ\text{C}$ (in Pentadeuterio-nitrobenzol) hatten thermische Zerstörung zur Folge. Das Vorliegen einer verlangsamten Rotation der Diethylamino-Gruppe würde mit einer Thioamid-Funktion im Einklang stehen. Bei Thioamiden liegen die Rotationsbarrieren noch höher als bei Carbonamiden; gelegentlich konnte man diese Verbindungen in Rotamere trennen ⁵⁰⁾.

Beim Raumtemperatur treten die Methylenprotonen der Ethylgruppen von 95 als Hügel ohne Feinstruktur um τ 6.30 auf (in CDCl_3 ; Abb. 15). Bei 100°C (in Pentadeuterio-nitrobenzol) wird ein scharfes Quadruplett für beide Ethyl- CH_2 erreicht.

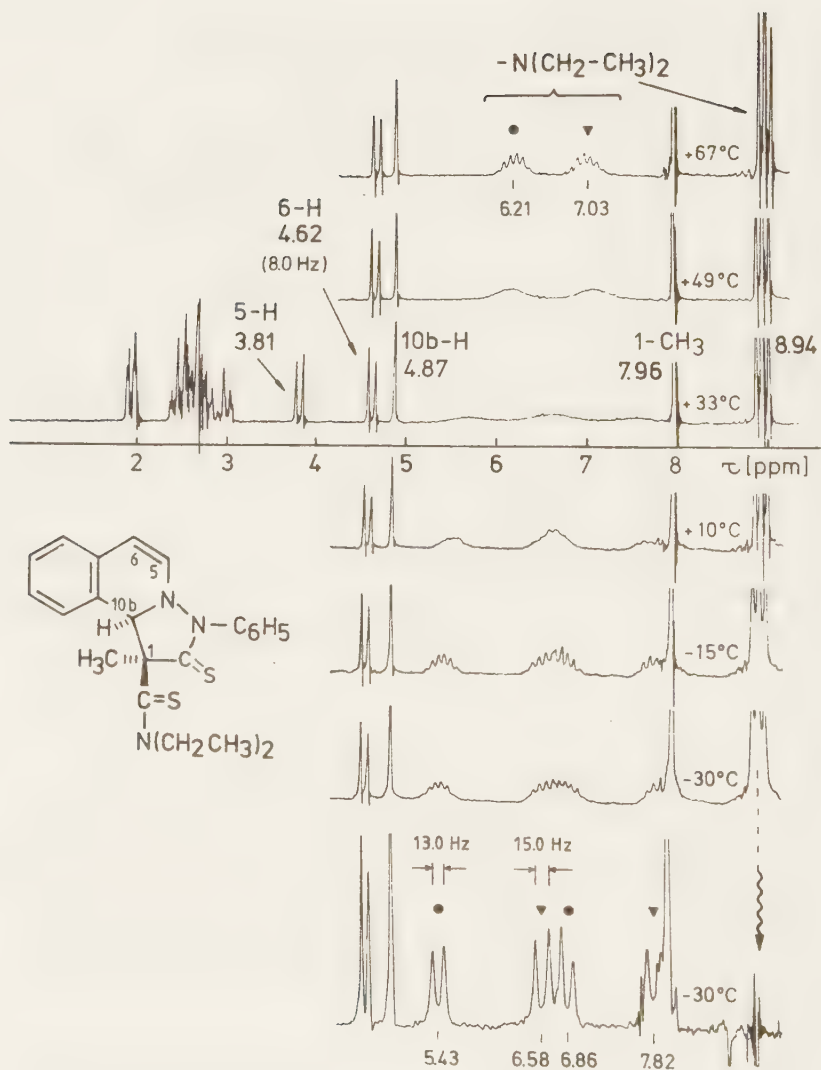


Abb. 14. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 94 bei 100 MHz in CDCl_3 bei verschiedenen Temperaturen; TMS als interner Standard

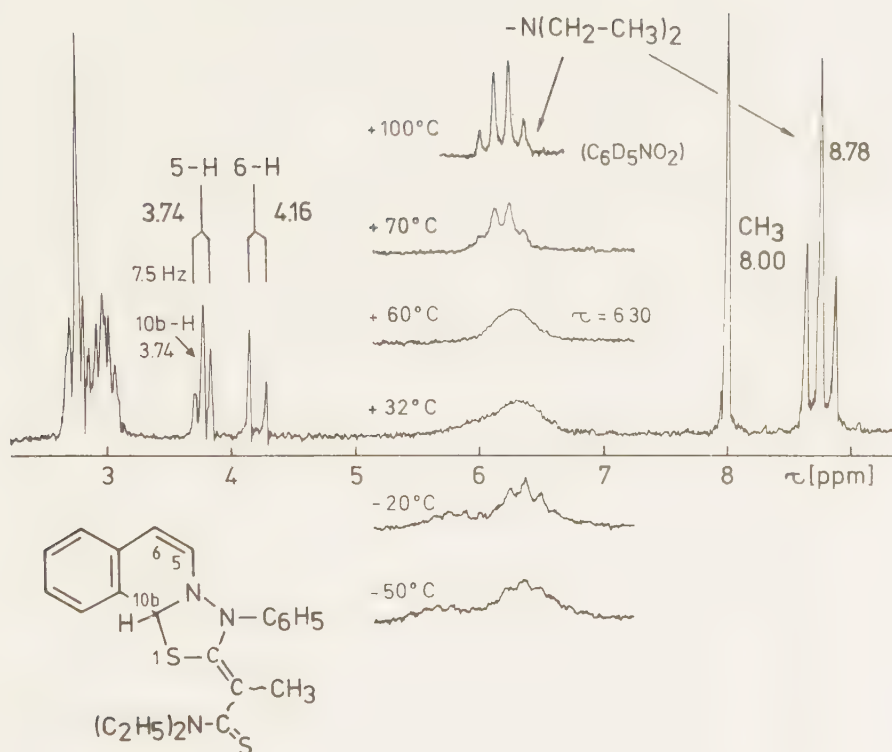


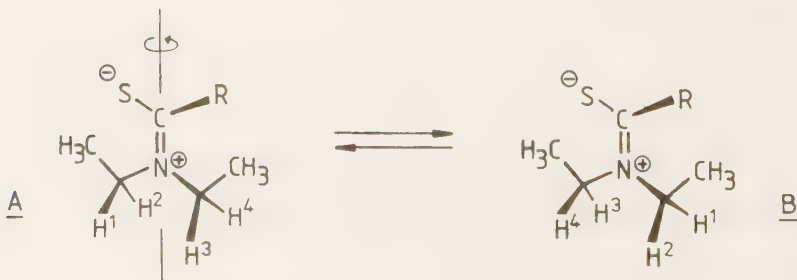
Abb. 15. ¹H-NMR-Spektrum von 95 bei 60 MHz in CDCl₃ und C₆D₅NO₂ mit TMS als internem Standard bei verschiedenen Temperaturen.

Die Thermolabilität von 95 verbietet es, ähnlich wie bei dem Isomeren 94, die NMR-Proben länger als 5 Minuten Temperaturen über 95°C auszusetzen. Später registrierte Spektren der dunklen Lösungen wiesen neben Restsignalen von 95 neue Peaks nicht untersuchter Folgeprodukte auf.

Wie wurde überhaupt zwischen 94 und 95 unterschieden ?

Die stärkere Entschirmung des 1ob-H-Singulettts (τ 3.74) im 1,3,4-Thiadiazol 95 gegenüber 4.87 bei 94 steht im Einklang mit der zusätzlichen Heterosubstitution an C-1ob. Die ^{13}C -NMR-Spektren der beiden Isomeren erlauben schließlich eine einwandfreie Unterscheidung: 94 besitzt zwei C=S-Funktionen bei tiefem Feld (δ 193.94 und 198.54), während 95 nur ein Singulett bei δ 199.04 aufweist. Die Erwartung eines niedrigen τ -Wertes für die Methylgruppe an der CC-Doppelbindung von 95 erfüllte sich nicht; das CH_3 -Singulett tritt bei τ 8.00 auf, in 94 bei 7.96. Die CC-Doppelbindung in 95 gehört einem Keten-S,N-acetal an, dessen β -Position eine stark verminderte Elektronegativität zukommt.

Wie kann die gehinderte Rotation der Thioamid-Gruppe das in Abb. 14 und 15 gezeigte Temperaturverhalten von 94 und 95 erklären ? Die Rotationsbarriere der CN-Bindung ist durch Beteiligung der zwitterionischen Grenzformel gemäß A und B am Grundzustand erhöht. Die Strukturen A und B mit chiraalem Rest R sind Topomere, die sich durch den Austausch prochiraler Gruppen unterscheiden ⁵⁰⁻⁵²). Bei tiefer Temperatur sind alle vier Methylen-Wasserstoffe untereinander diastereotop,



R = Molekülrest von 94

während bei erhöhter Temperatur (= rasche Umwandlung von A und B) im zeitlichen Mittel die Diastereotopie von H^1/H^4 bzw. H^2/H^3 aufgehoben wird, letztere also paarweise isochron werden.

Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die ^1H -NMR-Spektren? Im Tieftemperatur-Fall erwartet man Nichtäquivalenz aller vier Ethyl- CH_2 -Protonen, also zwei AB-Systeme, die infolge zusätzlicher Kopplung mit den CH_3 -Gruppen Aufspaltung zu zwei 16-Linien-Spektren aufweisen. Letztere sind im ^1H -NMR-Spektrum von 94 (Abb. 14) bei $-30^\circ C$ trotz Überlappungen gut zu erkennen. Ein bei dieser Temperatur ($-30^\circ C$) durchgeführtes Doppelresonanz-Experiment, bei dem man in die Resonanz der Methylprotonen bei τ 8.94 einstrahlte (Abb. 14 unten), bringt die beiden oben erwähnten AB-Systeme bei τ 5.43 und 6.86 ($J_{gem.} = -13.0$ Hz; mit $\bullet$ gekennzeichnet) bzw. τ 6.58 und 7.82 ($J_{gem.} = -15.0$ Hz; mit $\blacktriangledown$ gekennzeichnet) zum Vorschein. Bei erhöhter Temperatur ("fast exchange"-Spektrum) werden die beiden CH_2 -Gruppen ununterscheidbar, behalten aber die Diastereotopie der beiden Protonen jeder Methylengruppe bei. Im 67° -Spektrum (Abb. 14 oben) sieht man bei τ 6.21 und 7.03 ein AB-Spektrum, das durch die Methylgruppe zusätzlich aufgespalten ist (16 Linien). Die ausgeprägte Anisochronie der CH_2 -Gruppen in 94 spiegelt möglicherweise eine trans-Beziehung von 10b-H und der Thioamidgruppierung an C-1 wider. Letztere unterliegt dann, ähnlich wie schon früher für die Carbonestergruppe diskutiert, dem abschirmenden Anisotropie-Effekt des starren Benzteils im 1,2-Dihydroisochinolin-System. Ein vergleichbarer Einfluß entfällt in 95.

Diastereotopie kann, muß aber nicht durch Anisochronie im ^1H -NMR-Spektrum in Erscheinung treten ⁵²⁾. Letzteres scheint bei 95 der Fall zu sein, wo die diastereotopen CH_2 -Protonen im 100° -Spektrum als scharfes Quadruplett erscheinen. Im Tieftemperatur-Spektrum (-20°C , Abb. 15) deuten zwei Hügel ohne Feinstruktur (mangelnde Auflösung infolge Kristallisation von 95) auf das Vorliegen zweier Rotameren hin.

Bemerkenswert ist noch die unterschiedliche Farbe von 94 und 95. Die Lichtabsorption in Chloroform ist in Abb. 16 gezeigt und weist langwellige Absorptionen bis 450 nm auf.

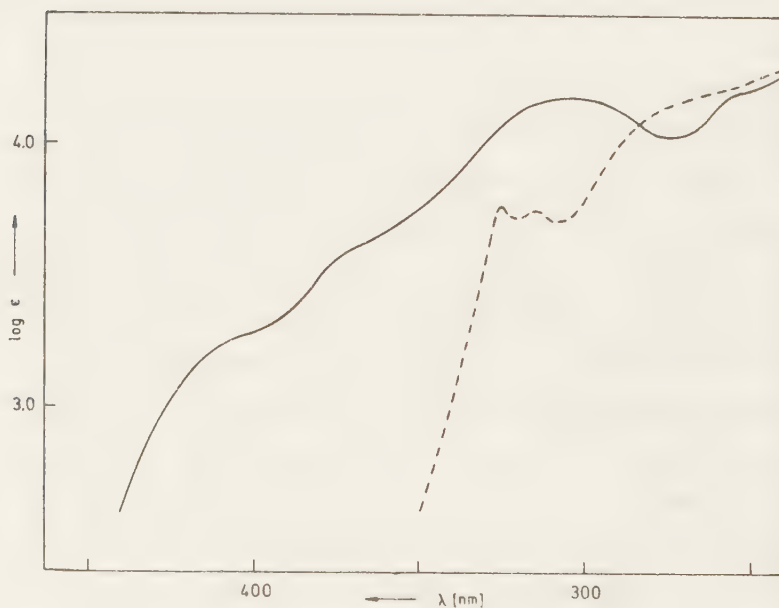
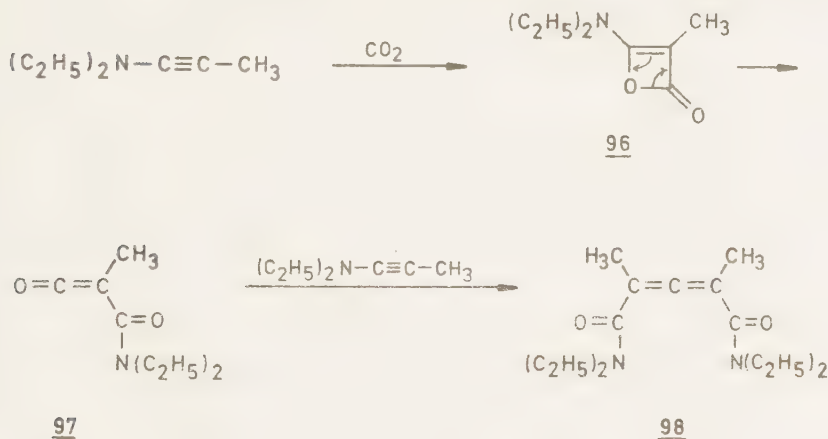


Abb. 16. Lichtabsorptionen von 94 (—) und 95 (----) in Chloroform

Wie hat man sich die Bildung von 94 und 95 vorzustellen ? Über Umsetzungen von Inaminen mit Heterokumulenen liegt wenig Material vor. Man weiß jedoch, daß sowohl Kohlendioxid als auch Schwefelkohlenstoff sehr bereitwillig mit 1-Diethylaminopropin reagieren. Der erste Reaktionsschritt ist in beiden Fällen gleich. Vielleicht über eine zwitterionische Zwischenstufe kommt es beim Kohlendioxid ⁵³⁾ zur Bildung des [2+2]-Cycloaduktes 96.

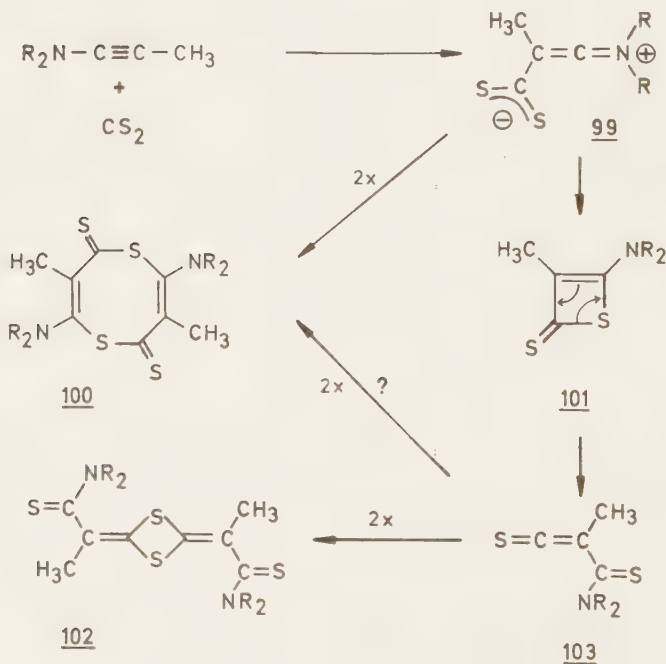


Das 4-gliedrige Enol-Lacton 96 öffnet den Ring zum Keten 97, welches nach Cycloaddition eines weiteren Moleküls 1-Diethylaminopropin an die CO-Doppelbindung durch elektrocyclische Ringöffnung in das zu 95 % isolierte Allen 98 übergeht ⁵⁴⁾.

Mit Schwefelkohlenstoff reagiert 1-Diethylaminopropin bei Raumtemperatur außerordentlich heftig. In Übereinstimmung mit WETZEL ⁵⁵⁾ erhielt ich ein zahlreiche Komponenten enthaltenes braungrünes Öl, das jeglicher Trennoperation widerstand.

Ich ließ 1-Diethylaminopropin mit überschüssigem Schwefelkohlenstoff in Ether bei -40°C reagieren und isolierte neben amorphem Material eine gelbe, kristalline Substanz (9 %). Die Molekülmasse von 374 bestätigte ein 2:2-Addukt. Aufgrund der spektralen Daten kommen zwei Strukturen in Frage, wobei ich 100 für wahrscheinlicher halte; beide - 100 und 102 - erfüllen die vom $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum geforderte Symmetrie.

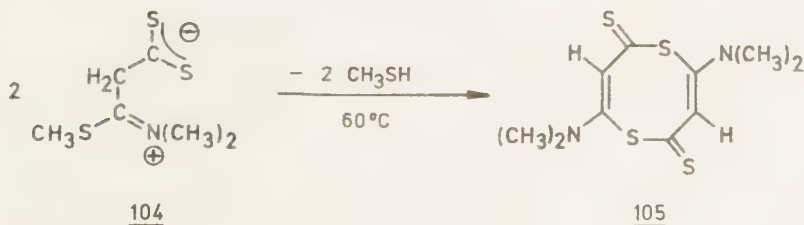
Thioketene wie 103 sind in der Regel äußerst instabile, nur bei tiefer Temperatur kurze Zeit haltbare Verbindungen ^{56,57}). Sie

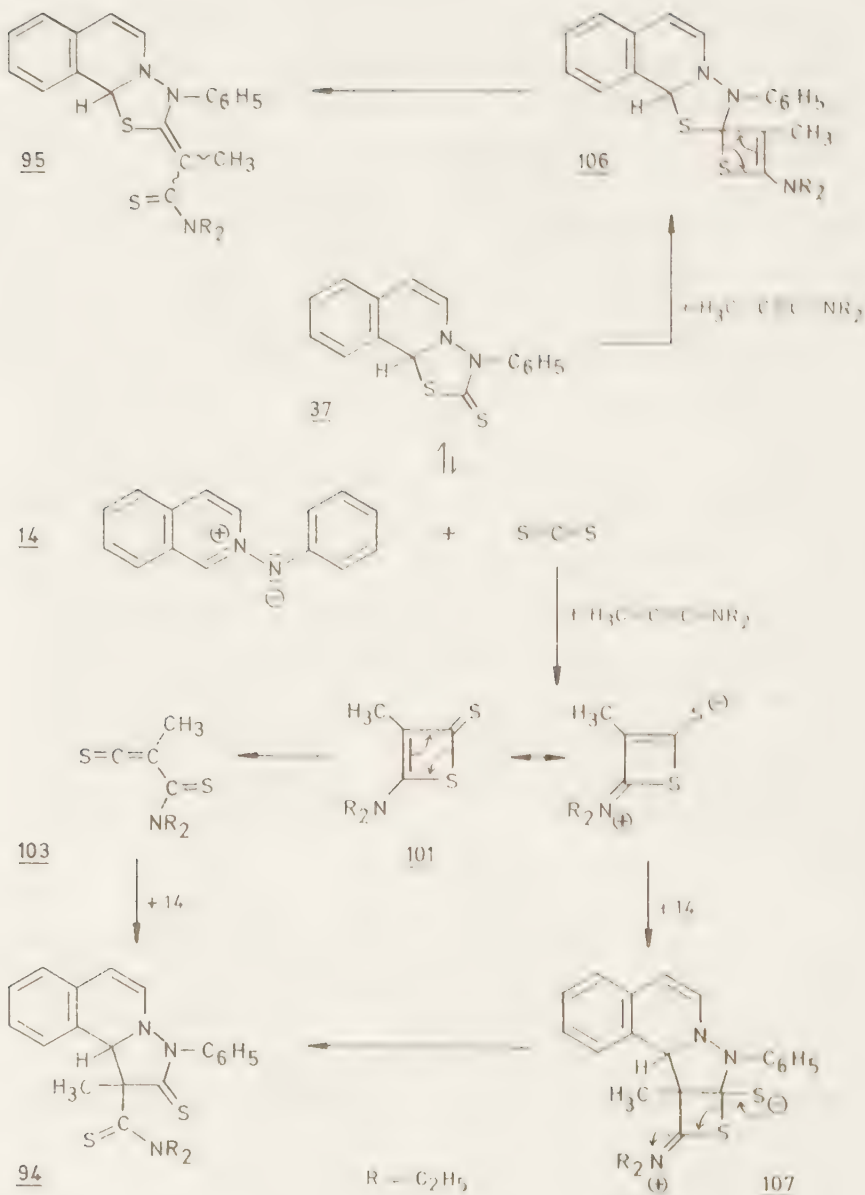


sind reaktiver als entsprechende Ketene und neigen zu Reaktionen an der C=S-Doppelbindung. Ohne geeignete Reaktionspartner dimerisieren Thioketene zu 2,4-Bisalkyliden-1,3-dithietanen, welche schon lange bekannt sind und aufgrund ihrer leuchtend gelben Farbe auch als Desaurine bezeichnet werden ⁵⁸⁾.

Die gute Löslichkeit der von mir isolierten Substanz, verbunden mit Schmelzpunkt 167-172 °C fügt sich schlecht in das Bild typischer Desaurine, welche als sehr schwerlösliche und thermisch stabile Verbindungen mit Schmelzpunkten von 250-300 °C beschrieben werden.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Dimeren (CDCl₃, 25 °C) findet man keine Hinweise auf gehinderte Drehbarkeit einer CN-Thioamidbindung. Dies schließt zwar 102 nicht aus, paßt aber besser zu dem Dithiocin 100, welches keine Thioamid-Funktion besitzt. Die Bildung solcher Dithiocine, wie z.B. 105, aus 1,4-Dipolen wie 104 wird beschrieben ⁵⁹⁾. Die Umsetzung von N,N-Diethylamino-phenylacetylen mit Schwefelkohlenstoff bei -30 °C lieferte ein Dimeres (65 %), für das eine 100 entsprechende Struktur vorgeschlagen wurde ⁵⁵⁾.





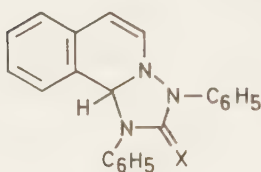
Neben dem ungelösten Strukturproblem des Dimeren 100 tritt die Frage nach dem Auftreten des Thioacylthioketens 103 als gemeinsame Zwischenstufe für 100, 94 und 95 auf. Vergleicht man 94 und 95, fällt auf, daß beide Verbindungen als formale Cycloaddukte des Isochinolinium-N-phenylimids (14) an die CC- bzw. CS-Doppelbindung des Thioketens 103 aufgefaßt werden können. Da 94 aus 37 und Diethylaminopropin hervorgeht, müßte der für die Bildung von 103 erforderliche Schwefelkohlenstoff der Gleichgewichtslösung von 37 entstammen. Neben der Cycloaddition von 14 an die CC-Doppelbindung von 103 erscheint ein Abfangen des Thieten-thions 101 vor der Ringöffnung zu 103 durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit 14 möglich, wobei 94 als Hauptprodukt (65 %) neben 95 entsteht.

Erhöhung der Schwefelkohlenstoff-Konzentration führte bei der Reaktion von 37 mit 1-Diethylaminopropin nicht zur Ausbeute-steigerung an 94, sondern ließ 95 zum Hauptprodukt werden (51 %). Wie ist dies zu erklären? Vermutlich verschiebt der CS₂-Überschuß das Dissoziations-Gleichgewicht von 37 zugunsten von nicht dissoziiertem 37. [2+2]-Cycloaddition von 1-Diethylaminopropin an die exocyclische CS-Bindung von 37 führt über 106 zwanglos zu 95.

5. Cycloadditionen von Isochinolinium-N-phenylimid
an Heterokumulene und Azodicarbonsäure-di-tert.-
butylester

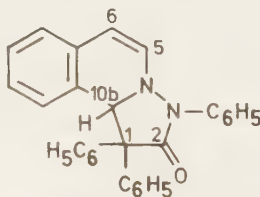
Keten und Heterokumulene besitzen zwei reaktionsfähige Doppelbindungen. BAST ¹⁰⁾ beobachtete Cycloadditionen von 14 an die

CN-Doppelbindung des Phenylisocyanats und Phenylsenföls. Sowohl die Struktur als auch die Rückspaltungstendenz der in hohen Ausbeuten gebildeten Cycloaddukte 108 und 109 wurden auf chemischem Wege sichergestellt. Von DURST ¹⁹⁾ angefertigte ¹H-NMR-Spektren sprechen ebenfalls für das Vorliegen von Pyrazolidinon-Abkömmlingen.



108 X = O

109 X = S



110

Eine ähnliche Neigung zur Cycloreversion wurde auch bei entsprechenden Addukten der Azomethinimine 2 und 3 beobachtet ^{5,7)}. Dieses Verhalten stellt keinen Widerspruch zu hoher dipolarophiler Aktivität dar; letztere ist ein kinetischer Begriff, der nichts mit der thermodynamischen Stabilität der Produkte zu tun hat.

5.1 Diphenylketen

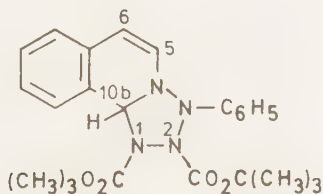
Sehr rasch und in guter Ausbeute (84 %) bildet 14, aus 37 freigesetzt, ein farbloses 1:1-Addukt der Struktur 110. Während Diphenyldiazomethan ⁶⁰⁾ an der CO-Doppelbindung aufgenommen wird, beobachtet man im vorliegenden Fall ausschließlich C=C-

Additon. Man erkennt die infrarote Carbonylschwingung eines 5-Ring-Lactams bei 1710 cm^{-1} . Abgesehen vom AB-System für 5-H und 6-H ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) nur wenig ergiebig. Das 10b-H-Singulett bei τ 3.84 spricht vielleicht eher für 110 als für eine 1,3,4-Oxdiazolidon-Anordnung, die für 10b-H wegen der benachbarten O-Funktion einen kleineren τ -Wert erwarten läßt als für 95 (τ 3.74).

3,4-Dihydro-isochinolinium-N-phenylimid (3) lagert sich ebenfalls an die C=C-Doppelbindung von Diphenylketen an ⁷⁾.

5.2 Azodicarbonsäure-di-tert.-butylester

Die rasche Entfärbung einer Lösung von 37 in Methylenchlorid nach Zugabe von Azodicarbonsäure-di-tert.-butylester belegt die Additionsbereitschaft der N=N-Doppelbindung gegenüber dem 1,3-Dipol 14. Trotz hoher Rückspaltungstendenz sowohl in Lösung als auch der Reinsubstanz bei geringfügigem Erwärmen (ab 30°C) besitzt das zu 55 % isolierte, blaßgelbe Cycloaddukt 111 eine für die Isolierung und Charakterisierung hinreichende Stabilität.



Der Strukturvorschlag 111 erscheint plausibel. Ein Singulett für 10b-H bei τ 3.93, die Vinylprotonen 5-H und 6-H bei τ 3.47 und 4.44 ($J = 7.9$ Hz) und ein 18 Protonen entsprechendes Singulett der zwei tert.-Butylestergruppen bei τ 8.77 beobachtet man im ^1H -NMR-Spektrum von 111 in CDCl_3 .

6. Zusammenfassung präparativer Ergebnisse des
Isochinolinium-N-phenylimids

Bei den in 3.1 bis 3.4 behandelten Umsetzungen von Isochinolinium-N-phenylimid (14) mit olefinischen Dipolarophilen werden - abhängig von der Natur des Olefins - unterschiedlich substituierte Cycloaddukte gebildet. Bei elektronen-armen, monosubstituierten Ethylenen wird der Substituent in 1-Stellung, bei elektronen-reichen Olefinen in 2-Stellung des 1,2,3,10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolins gelenkt. Bei den dabei entstehenden Diastereomerengemischen überwiegt dasjenige Isomere, welches den durch das Dipolarophil eingeführten Rest an C-1 trans-ständig zum Referenz-Wasserstoff 10b-H trägt. Die Minder Mengen-Isomeren mit cis-Beziehung zwischen dem Substituenten an C-1 und 10b-H sind labil und erleiden in Lösung leicht Hydrazoumlagerung.

Nicht aktivierte Ethylene und Enolether reagieren nicht mehr, gespannte Olefine nur langsam mit 14. Enamine zeichnen sich zwar durch hohe dipolarophile Aktivität aus, die gebildeten Addukte weisen jedoch deutliche Rückspaltungstendenz auf und eliminieren häufig Amin.

Primäraddukte acetylenischer Dipolarophile wurden ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Infolge rascher Hydrazoumlagerung gelang die Isolierung nicht. Anhand einiger Beispiele wird die hohe Additionsbereitschaft von Hetero-Mehrfachbindungssystemen belegt.

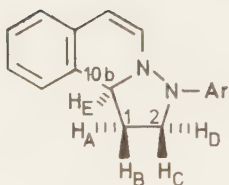
7. Additionen des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids an olefinische und acetylenische Dipolarophile

Mehrere Gründe veranlaßten mich, einen Teil der bereits für das Isochinolinium-N-phenylimid (14) beschriebenen 1,3-dipolaren Cycloadditionen auch am Beispiel des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids (18) zu studieren. Die gute Zugänglichkeit und die Stabilität des freien 1,3-Dipols machten das System in präparativer Hinsicht attraktiv. Überdies verleiht der 2-Pyridylrest den aus 18 gebildeten Primäraddukten die für die spektroskopische Untersuchung erforderliche Stabilität; er beseitigt die bei zahlreichen Addukten des Isochinolinium-N-phenylimids (14) beobachtete Neigung zur Hydrazoumlagerung. Addukte von 18 an olefinische Dipolarophile ließen sich nicht mehr - auch nicht unter Säurekatalyse - umlagern.

7.1 NMR-spektroskopische Besonderheiten

In den ^1H -NMR-Spektren der Addukte von 18 wirkt sich der 2-Pyridylrest unterschiedlich auf die geminalen Protonen 2-H_C und 2-H_D aus. Der Effekt wurde bereits in Kap. 3.1 erwähnt, ist diagnostisch wichtig und soll jetzt eingehender diskutiert werden.

In 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolinen dürfte die Anilin-Mesomerie den aromatischen Ring am N-3 zur Einstellung eines quasi-planaren Bindungssystems veranlassen. In Anilinen besitzt der Stickstoff schwach pyramidalen Bau ⁶¹⁾; letzteres wurde für N-3 in dem in Kap. 13. besprochenen "gelben Körper" 207 durch Röntgenstrukturanalyse sichergestellt. Angesichts der geringen Basizität des Hydrazins und seiner Derivate dürfte der mesomere Effekt in 49 und 50 geringer sein als in Anilin und 2-Amino-pyridin. Selbst bei geringer Pyramidalisierung am N-3 und raschem Durchschwingen des Stickstoffs muß der annähernd eingeebnete Arylrest nicht völlig gleich auf beide 2-Protonen einwirken. Die Nichtplanarität des 5-gliedrigen Ringes kann unterschiedliche räumliche Beziehungen des 3-Aryls auf die geminalen 2-Protonen zur Folge haben.



	Ar	2-H _C	2-H _D
<u>49</u>	Phenyl	6.66	6.85
<u>50</u>	2-Pyridyl	6.74	6.02

Die statistische Auswertung der in Tab. 6 aufgeführten ¹H-NMR-Spektren ergab, daß 2-H_D in Cycloaddukten von 18, verglichen mit denen des Phenylimids 14, um 1.16±0.05 ppm bei tieferem Feld auftritt. Lediglich bei dem Grundkörper 50 ist der Effekt mit nur 0.83 ppm etwas geringer ausgeprägt. Für die 2-H_C erhielt man bei der statistischen Analyse für den Übergang von

der N-Phenyl-Reihe zur N-(2-Pyridyl)-Reihe ein positives $\Delta\tau$ von 0.28 ± 0.06 ppm (vergl. Tab. 8).

Den höchsten τ -Unterschied der 2-Protonen beobachtet man beim Addukt 128 aus 18 und Methacrylnitril mit $\Delta\tau = 1.96$ ppm für $2-H_C$ und $2-H_D$. Diese ausgeprägte Anisochronie führt zu einer nützlichen, die Strukturaufklärung erleichternden Vereinfachung des ^1H -NMR-Spektrums. Neben der Entflechtung verschachtelter Spinsysteme besteht ein weiterer Vorteil darin, daß das bei Addukten des N-Phenylimids 14 häufige Problem der mangelnden Unterscheidbarkeit von 1ob-H und 2-H in der N-(2-Pyridyl)-Reihe entfällt. Im nächsten Kapitel werden hierfür Beispiele gegeben.

Nichtäquivalenz geminaler Protonen mit $\Delta\tau > 0.5$ ppm geht in der Regel auf Anisotropie-Effekte benachbarter Gruppen, z.B. aromatischer Ringe oder Heteroatome, zurück. Im vorliegenden Fall kommt der Pyridinstickstoff mit seinem freien Elektronenpaar als Ursache in Frage. Ein induktiv-elektronischer Effekt entfällt wohl, da nicht einzusehen ist, weshalb er sich nur auf $2-H_D$ auswirken soll.

Gibt es Beispiele für dieses Phänomen ? Wie groß ist die Anisotropie eines sp^2 -Stickstoffs ? Die Anisotropie von N-Atomen und ihre Auswirkung auf geminale Protonen ist bekannt, bei sp^2 -Stickstoff jedoch weniger untersucht als bei sp^3 -Stickstoff ⁶²⁾. Eine von HAGAMAN ⁶³⁾ durchgeführte ^{13}C -NMR-Studie befaßt sich u.a. mit einem Fall von Nichtäquivalenz geminaler Protonen, die durch die räumliche Nähe eines Piperidino-Stickstoffs mit seinem freien Elektronenpaar verursacht wird; mit

$\Delta\tau = 0.95 \text{ ppm}^{63a)}$ liegt der dort beobachtete Unterschied in ähnlicher Größenordnung wie bei den von mir untersuchten Verbindungen.

Auf die in ^{13}C -sford^{*)}-NMR-Spektren zutage tretende Nichtäquivalenz der geminalen 2-Protonen in Cycloaddukten des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids (18) werde ich in Kap. 8 eingehen.

7.2 Olefinische Dipolarophile

Die Darstellung sämtlicher in Tab. 6 zusammengefaßten Cycloaddukte erfolgte durch Zugabe des Dipolarophils zur Lösung des freien 1,3-Dipols 18 in Methylenchlorid oder anderen organischen Solvenzien. Einige Cycloaddukte stellte man lediglich zur Ermittlung ^1H -NMR-spektroskopischer Daten in Lösung dar, ohne sie zu isolieren. Man "titrierte" dazu eine tiefrote Lösung von ca. 80 mg 18 in CDCl_3 mit dem Dipolarophil bis zur Entfärbung direkt im NMR-Probenrohr. Die ^1H -NMR-Parameter sind Tab. 6 zu entnehmen.

7.2.1 Fumarsäure-dimethylester, Fumarsäure-dinitril und Chlorfumarsäure-dimethylester

Die beiden zuerst genannten Titelverbindungen treten mit Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18) in guten Ausbeuten zu den Cycloaddukten 112 und 114 zusammen (82 und 72 %).

*) sford = single-frequency off-resonance decoupled

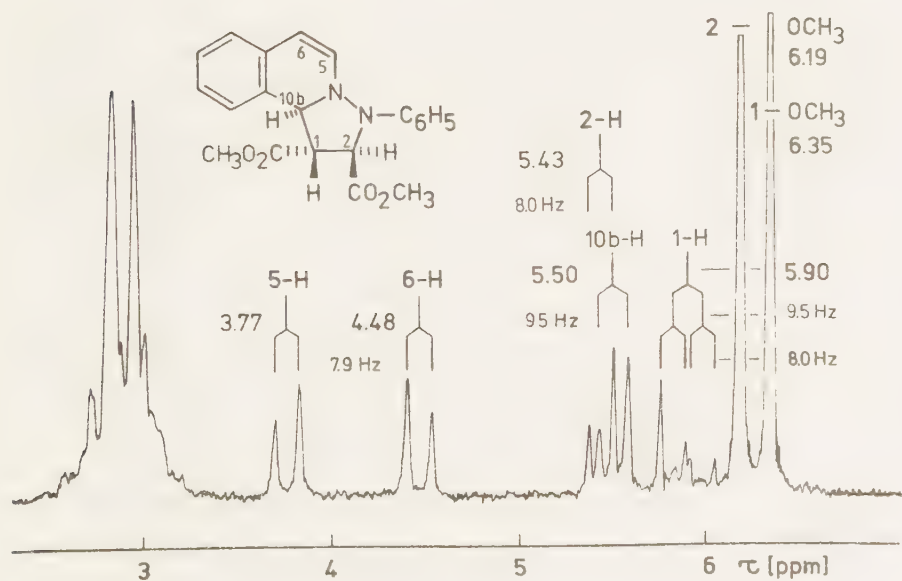
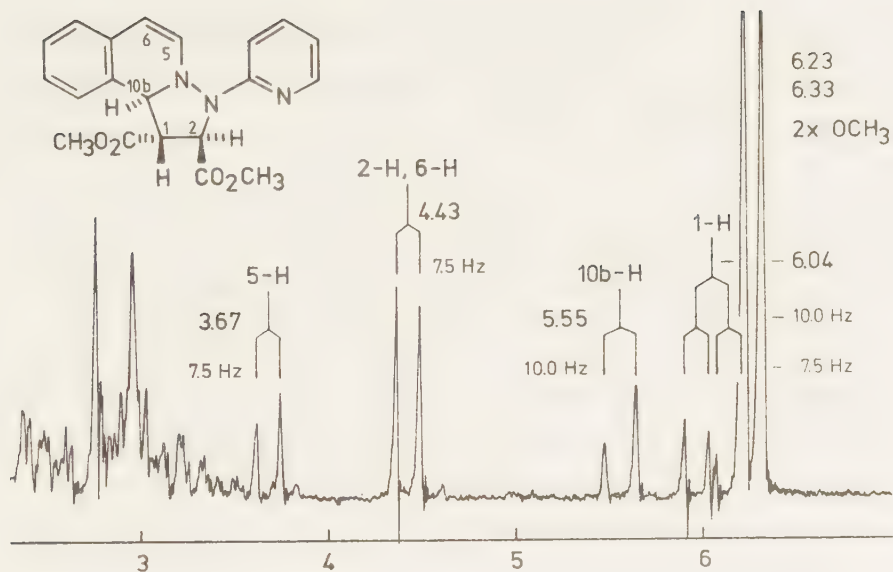
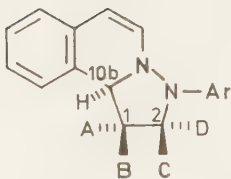


Abb. 17. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Fumarsäure-dimethylester-Addukte 25 und 112 bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Beim ^1H -NMR-Vergleich von 112 und 25 (Abb. 17) fällt das tief-feld-verschobene, zufällig mit 6-H isochrone 2-H-Dublett bei τ 4.43 auf; schon im 60° -Spektrum trennen sich die Signale. In 25 liegt das 2-H bei τ 5.43.

Führte man die Umsetzung von 18 mit Fumarsäure-dimethylester im NMR-Probenrohr in CDCl_3 durch, ließ sich die Bildung einer Spur des diastereomeren Adduktes 113 anhand eines OCH_3 -Ester-Signals (C-1) bei τ 6.73 im Summenspektrum nachweisen.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Fumarsäure-dinitril-Adduktes 114 begegnet man der extremsten Tieffeldlage eines bezüglich 10b-H cis-ständigen 2-H; das Dublett tritt in Übereinstimmung mit dem mittels Gl. (2) geschätzten Wert (4.19) bei τ 4.03 auf.



	Ar	A	B	C	D
<u>112</u>	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	CO_2CH_3	H	CO_2CH_3	H
<u>113</u>	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	H	CO_2CH_3	H	CO_2CH_3
<u>114</u>	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	CN	H	CN	H
<u>115</u>	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	CO_2CH_3	Cl	CO_2CH_3	H
<u>116</u>	C_6H_5	CO_2CH_3	Cl	CO_2CH_3	H

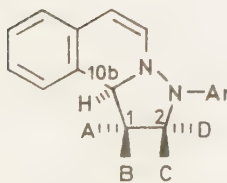
Chlorfumarsäure-dimethylester reagierte im Kleinversuch sehr langsam zu 115 (Farbaufhellung nach 12 Stunden in CDCl_3). Das Addukt wurde nicht isoliert.

LINDNER ²⁴⁾ stellte das 115 entsprechende Addukt 116 des Isochinolinium-N-phenylimids (14) dar, in dessen ^1H -NMR-Spektrum $\Delta\tau = 0.12$ ppm eine Unterscheidung von 2-H und 10b-H unmöglich machte (Tab. 5). Dieses Problem entfällt bei 115, da sich 2-H

(τ 4.22) und 1ob-H (τ 4.93) dank des 2-H_D-Sondereffektes hinreichend unterscheiden. Dabei fällt auf, daß das 1ob-H-Singulett von 115 breiter und daher mit kleinerer Signalamplitude auftritt als das scharfe, größere 2-H-Singulett bei τ 4.22. Im Spektrum von 116 treten die Singuletts des 2-H und 1ob-H (τ 4.97 und 4.85) ebenfalls verschieden groß auf; die in Tab. 5 getroffene Zuordnung basiert auf der Annahme, daß das kleinere Singulett bei τ 4.85 auf 1ob-H zurückgeht (berechnet mit Gl. (2): 4.86 für 1ob-H und 4.88 für 2-H).

7.2.2 Maleinsäure- und Citraconsäure-dimethylester

Setzte man äquimolare Mengen 18 und Maleinsäure-dimethylester in Methylenchlorid um, war die Farbe von 18 nach etwa 40 Minuten verschwunden. Nach Kristallisation des Hauptprodukts 117 (88 %) ließ sich durch säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge auch 118 kristallin gewinnen (9 %). 118 erwies sich in Lösung im Gegensatz zu 55 als stabil. Es gab keine Hinweise auf die Bildung eines Hydrazoumlagerungs-Produktes.

		Ar	A	B	C	D
	<u>117</u>	C ₅ H ₄ N	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H
	<u>118</u>	C ₅ H ₄ N	CO ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃
	<u>119</u>	C ₅ H ₄ N	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H
	<u>120</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H

Die Zuordnung der auf 2-H und 1ob-H zurückgehenden Dubletts im ¹H-NMR-Spektrum von 117 bereitet keine Schwierigkeiten: 2-H tritt tieffeld-verschoben bei τ 4.53 mit einer cis-J_{1,2}-Kopplung von

9.2 Hz auf, während das mit 7.9 Hz aufgespaltene 10b-H-Dublett bei τ 5.28 erscheint. Die Carbonester-Methylsignale von Position 1 (τ 6.84) und Position 2 (τ 6.29) können leicht mittels Tab. 10 zugeordnet werden und decken sich mit dem Befund beim analogen Addukt 54 der N-Phenyl-Reihe.

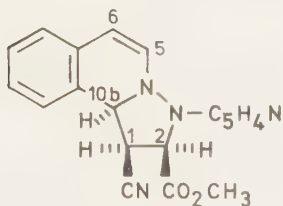
Das Citraconsäure-dimethylester-Addukt 119 stellte man, ohne es zu isolieren, in CDCl_3 zur Ermittlung der ^1H -NMR-Daten dar. Trotz des hohen Substitutionsgrades lassen sich die chemischen Verschiebungen des 2-H- und 10b-H-Singulettts bei τ 4.94 (berechnet 4.61) und τ 5.68 (berechnet 5.85) so gut mit Hilfe der Inkremente aus Tab. 7 annähern, daß eine sichere Unterscheidung möglich wird.

LINDNER ²⁴⁾ ermittelte die ^1H -NMR-Parameter des entsprechenden, nicht völlig rein isolierten Addukts 120 der N-Phenyl-Reihe. Die in Tab. 5 getroffene Zuordnung beruht auf einer Inkrement-Ab-schätzung, erfolgt aber wegen des geringen Unterschieds von 2-H (τ 6.06, berechnet 5.77) und 10b-H (τ 5.67, berechnet 5.75) unter Vorbehalt. Mit Sicherheit kann ein Addukt mit bezüglich 10b-H trans-ständiger 1-Methylgruppe ausgeschlossen werden; in diesem Fall erwartet man für 10b-H τ 5.00.

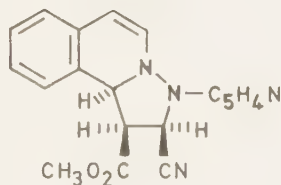
7.2.3 cis-3-Cyanacrylsäure-methylester

Die Cycloaddukte 121 und 122 wurden nicht isoliert. Nach der Umsetzung äquimolarer Mengen 18 und Dipolarophil in CDCl_3 konnten dem ^1H -NMR-Spektrum die in Tab. 6 erfaßten Daten von 121 und 122 entnommen werden. Als Kriterium der Unterscheidung dienten, wie bei 56 und 57, die τ -Werte der Ester- OCH_3 -Signale:

τ 6.18 bei 121 und τ 6.73 bei 122. Die Auswertung der Signalflächen-Verhältnisse weist 121 als das überwiegend gebildete Isomere aus. Eine genaue Verhältnisangabe ist wegen Signalüberlappungen nicht möglich.



121

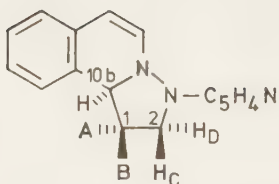


122

Die cis-Beziehung von 1ob-H und 2-H in 121 und 122 wird in beiden Fällen durch tieffeld-verschobene 2-H-Signale belegt. Leider konnten dem Summenspektrum aus 121 und 122 die genauen τ -Werte der 2-Protonen wegen Überlappung mit den 6-Vinylprotonen im Bereich von τ 4.20 - 4.60 nicht entnommen werden. Die auf 1ob-H von 121 und 122 zurückgehenden Dubletts bei τ 5.50 ($J = 7.0$ Hz) und τ 5.32 ($J = 8.0$ Hz) können in guter Übereinstimmung mit einer Abschätzung nach Gl. (2) zugeordnet werden (berechnet 5.51 und 5.44).

7.2.4 2-Chloracrylsäure-methylester, 2-Chloracrylnitril und Methacrylnitril

Die Addition von 18 an die drei im Titel genannten 1,1-disubstituierten Ethylene führte zu den Diastereomeren-Paaren 123/124, 125/126 und 127/128. Isoliert wurde lediglich kristallines 125 (70 %).



	A	B
<u>123</u>	Cl	CO ₂ CH ₃
<u>124</u>	CO ₂ CH ₃	Cl
<u>125</u>	Cl	CN
<u>126</u>	CN	Cl
<u>127</u>	CH ₃	CN
<u>128</u>	CN	CH ₃

Die ¹H-NMR-Charakterisierung der Cycloaddukte erfolgte nach bewährtem Verfahren durch "Titration" von in CDCl₃ gelöstem 18 mit dem jeweiligen Dipolarophil. Während 2-Chloracrylsäuremethylester und 2-Chloracrylnitril die rote Lösung des 1,3-Dipols in wenigen Minuten entfärbten, war die Addition von Methacrylnitril an 18 erst nach 8 Stunden vollständig.

In allen Fällen führte die ausgeprägte Anisochronie der geminalen 2-Protonen zu einer nützlichen Spektrenvereinfachung. Mit Hilfe von Tab. 7, 8 und 10 gelang es, alle Protonen sicher zuzuordnen. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 erfaßt.

7.2.5 Acrylsäure-methylester

In Analogie zu 68 und 69 entstand bei der Cycloaddition von 18 und Acrylsäure-methylester ein 60:40-Gemisch der Addukte 129 und 130. Säulenchromatographie des Rohgemisches lieferte 47 % kristallines 129 neben 21 % öligem, ¹H-NMR-einheitlichem 130. Abb. 18 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von 129 in Hexadeuterio-benzol (wesentlicher, gedehnter Ausschnitt). Das Ester-OCH₃-

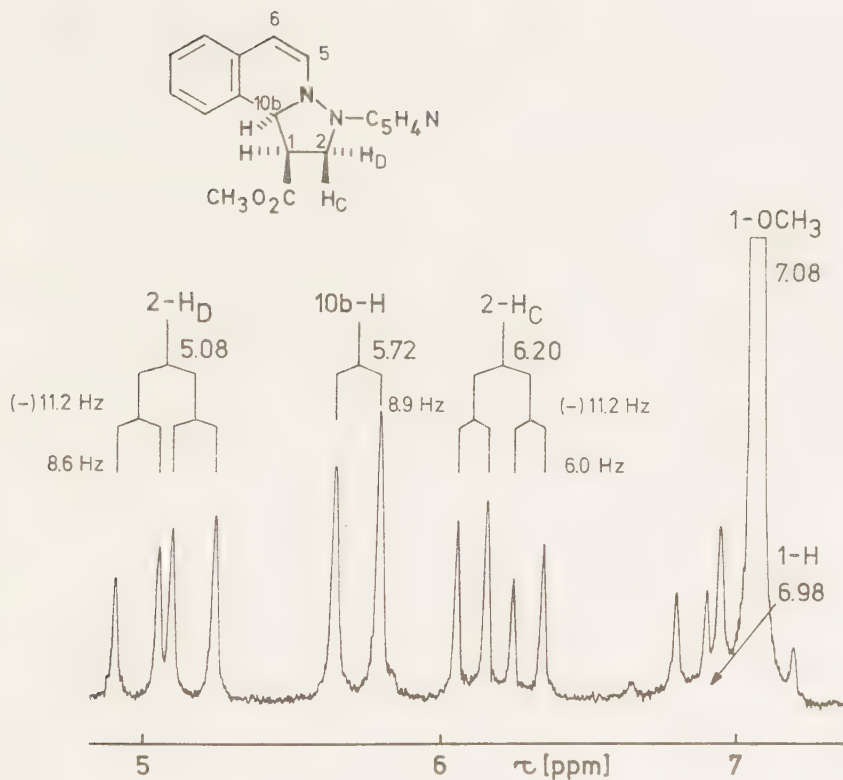
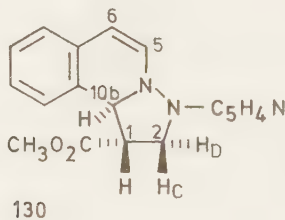


Abb. 18. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Acrylsäure-methylester-Adduktes **129** bei 60 MHz in C_6D_6 mit TMS als internem Standard

Signal bei τ 7.08 (6.89 in CDCl_3) weist die Verbindung eindeutig als das Analogon zu **68** aus. Das Netz der leicht ablesbaren Kopplungskonstanten stimmt gut mit den bei **68** durch eine Computer-Simulation erhaltenen Werten überein (vgl. Abb. 7 auf S. 59). Die Analyse des Spektrums von **129** in CDCl_3 fällt wegen ungünstiger Überlappungen etwas weniger leicht, ist aber ohne

Berechnung möglich. Auch hier erkennt man die um $\Delta\tau = 1.10$ ppm getrennten Doppeldoublets der 2-Protonen.

Das ^1H -NMR-Spektrum des öligen Addukts 130 in CDCl_3 läßt keinen Zweifel an der zu 10b-H cis-ständigen 1-Carbonestergruppe (τ 6.40), ist aber wegen Signalüberlappungen nicht restlos auflösbar. Ein Wechsel zu Hexadeuteriobenzol brachte nur geringfügige Verbesserung: die Verschiebungs-Schwerpunkte von 2- H_D und 10b-H treten bei τ 5.12 (Multipllett) und τ 5.48 (verbreitetes Dublett, $J = 8.2$ Hz) auf, während 1-H und 2- H_C ein kompliziertes Multipllett bei τ 6.47 bilden.

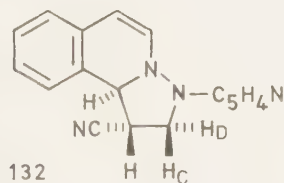
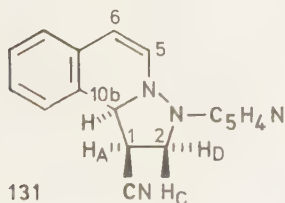


7.2.6 Acrylnitril

Die sehr rasche Cycloaddition von 18 an Acrylnitril führte nach Säulenchromatographie zu 38 % farblosem, kristallinem 131 (Schmp. 157-158°C) und 47 % öligen 132. Das in C_6D_6 ^1H -NMR-spektroskopisch ermittelte Diastereomeren-Verhältnis für 131 und 132 beträgt 54:46.

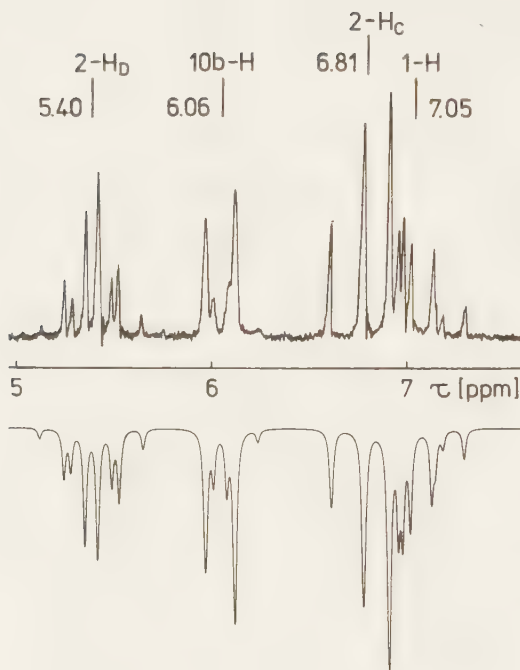
BEYER und THIEME ¹⁸⁾ beschrieben 131 als hellgelbe, mit 71 %

Ausbeute isolierte Verbindung vom Schmp. 157-158°C. Außer einer Elementaranalyse wurden keine Daten geboten.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 131 in CDCl_3 ist komplex, kann aber aufgrund der identifizierbaren Signale von 2-H_D bei τ 4.96 (Multiplett, berechnet mittels Gl. (2): 5.15) und 10b-H bei τ 5.56 (Dublett, $J = 8.0$ Hz, berechnet 5.51) der gleichen sterischen Reihe wie das N-Phenyl-Addukt 72 zugeordnet werden. Lösungsmittelwechsel zu C_6D_6 führt bei 131 ähnlich wie bei 129 zu deutlicher Vereinfachung des Spektrums. Die leicht ablesbaren Kopplungskonstanten sind in Tab. 6 erfaßt und stimmen gut mit den entsprechenden, bei 72 rechnerisch ermittelten Parametern überein. Das tieffeld-verschobene 2-H_D koppelt mit 1-H_A mit $J = 9.0$ Hz, was der Größenordnung einer cis-Beziehung entspricht; die trans-Kopplung von 2-H_C mit 1-H_A beträgt 5.5 Hz. Das Dublett des 10b-H bei τ 6.22 zeigt eine Kopplung mit 1-H_A von $J = 8.3$ Hz. Die Ähnlichkeit mit $J_{1,10\text{b}} = 8.9$ Hz für das Methacrylat-Addukt 129 legt die gleiche Stereochemie nahe. Indirekt ist damit die trans-Stellung des 1-CN zum 10b-H nachgewiesen.

Das komplexe ^1H -NMR-Spektrum von 132 in CDCl_3 und C_6D_6 ließ keine Auswertung nach erster Ordnung zu. Abb. 19 zeigt einen



Berechnete NMR-Daten

1-H	7.05
2-H _C	6.81
2-H _D	5.40
1ob-H	6.06
$J_{\text{gem.}}$	-11.57 Hz
$J_{1,2(\text{C})}$	10.16 Hz
$J_{1,2(\text{D})}$	7.60 Hz
$J_{1,1\text{ob}}$	9.30 Hz

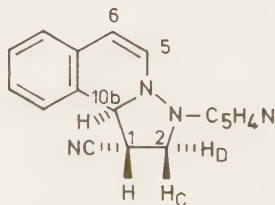


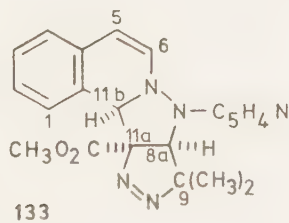
Abb. 19. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Acrylnitril-Addukts 132 in C_6D_6 mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

Ausschnitt des C_6D_6 -Spektrums von 132 und die dazu gehörige Computer-Simulation. Man erkennt drei Signalgruppen mit 1:1:2-Flächenverhältnissen: 2-H_D liegt erwartungsgemäß bei tiefstem Feld (τ 5.40), 1ob-H bei τ 6.06 (die Signalform ähnelt der des entsprechenden Protons in 73 in Abb. 11b) und 2-H_C (τ 6.81) sowie 1-H (τ 7.05) bei höchstem Feld. Vergleich der berechneten Kopplungen mit denen von 73 (vgl. S. 67) belegt die strukturelle Verwandtschaft der beiden Addukte mit der zu 1ob-H

cis-ständigen 1-Nitrilgruppe. Das Tieffeldproton 2-H_D zeigt eine Kopplung von J = 7.6 Hz mit 1-H, während die cis-Kopplung von letzterem mit 2-H_C 10.2 Hz beträgt.

7.2.7 3,3-Dimethyl-3H-pyrazol-5-carbonsäure-methylester

Die Titelverbindung 74 entfärbte eine Lösung von 18 in Methylenchlorid in Minutenfrist und lieferte 91 % des kristallinen, farblosen Addukts 133.



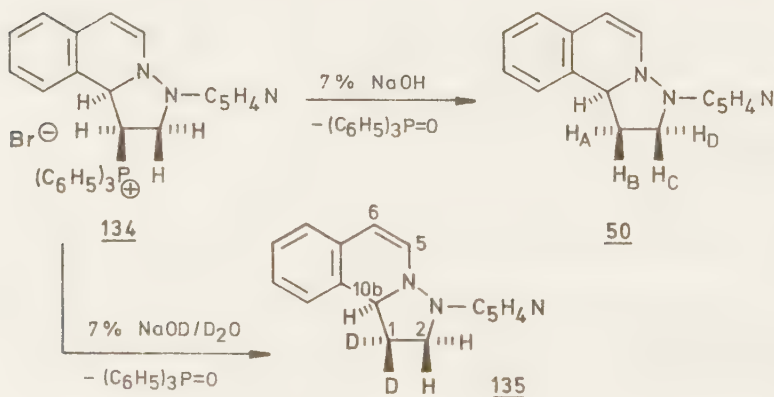
Mit dem Auftreten zweier Singulettts für 8a-H und 11b-H bei τ 5.13 und 4.82 entspricht die Additionsrichtung der Erwartung. Für die Stereochemie - 1-Estergruppe cis zu 11b-H - ergeben sich zwei Argumente:

- Das Estermethyyl-Singulett erscheint "normal" bei τ 6.30, befindet sich also nicht im Abschirmfeld des Benz-Ringes.
- Das 8a-H zeigt die für 18-Addukte spezifische Tieffeld-Ver-schiebung: τ 5.13 in 133, verglichen mit 8a-H im 14-Addukt 75 (τ 6.23).

Da die Konfiguration des olefinischen Dipolarophils erhalten bleibt, hätte schon eines dieser Kriterien zur Sicherung von 133 ausgereicht.

7.2.8 Vinyl-triphenylphosphonium-bromid

Die Darstellung des Stammkörpers 5o erfolgte nach dem in Kap. 3.2.13 aufgezeigten Weg für das N-Phenyl-Analogon 49. Chromatographie an Aluminiumoxid lieferte 3o % rohes 5o, aus dem 14 % Reinkristallisat erhalten wurden. Ersetzte man die zur alkalischen Spaltung des nicht isolierten Primäraddukts 134 erforderliche 7-proz. Natronlauge durch eine Lösung von NaOD in D₂O, gelangte man zum 1,1-Dideuterio-Derivat 135.



In Lösung erwies sich 5o als stabil, d.h. es zeigte im Gegensatz zu 49 keine Neigung zur Hydrazoumlagerung.

Abb. 2o zeigt eine Gegenüberstellung der 6o MHz-¹H-NMR-Spektren von 5o und 135 in Hexadeuteriobenzol. Die Vereinfachung des 2-H_C-H_D-Teils ist dramatisch. Das Singulett des 10b-H erscheint in 135 zufällig fast in der Mitte des AB-Systems der geminalen

2-Protonen bei τ 5.73 und 6.77, die um $\Delta\tau = 1.04$ ppm verschieden sind. Das Tieffeld-Dublett ordnete man dem bezüglich 10b-H cis-ständigen 2-H_D zu. Alle Signale der 5-Ringprotonen zeigen die erwartete Verbreiterung durch H/D-Kopplungen in der Größenordnung von 1 Hz.

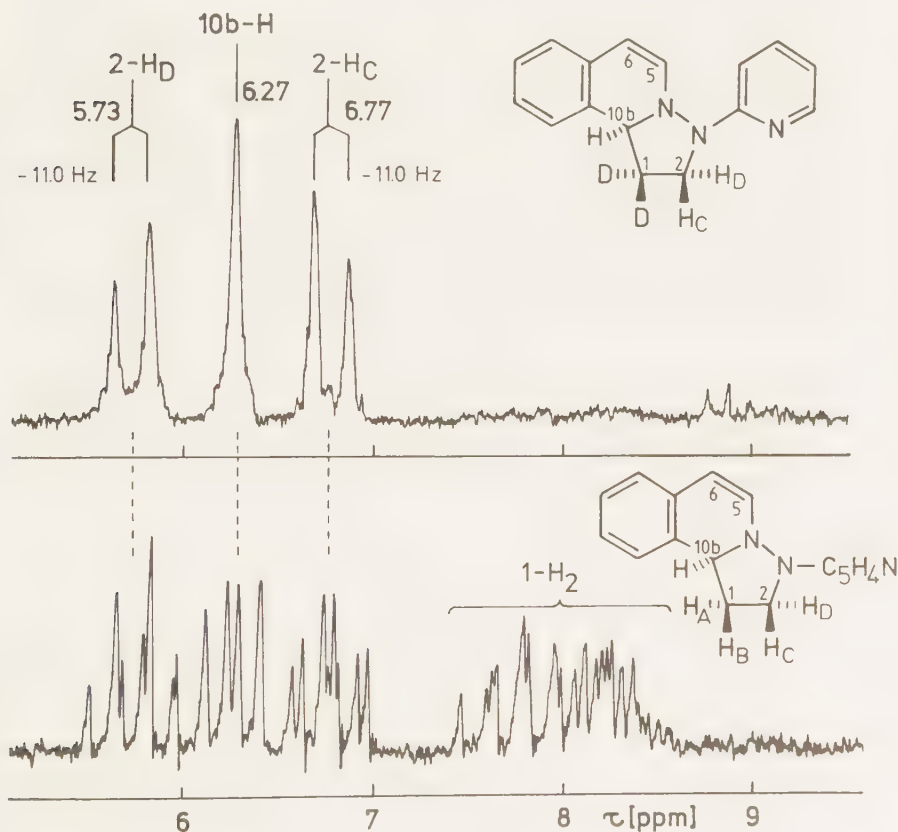
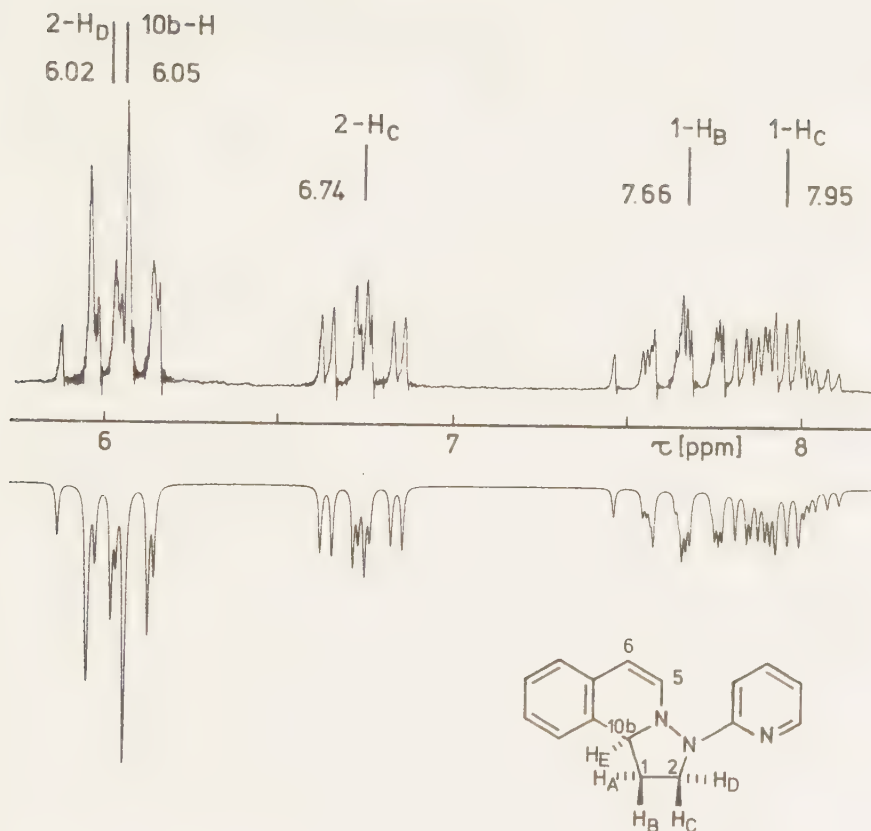


Abb. 20. ¹H-NMR-Spektren von 135 und 50 bei 60 MHz in C₆D₆ mit TMS als internem Standard

Austausch der D-Atome gegen H-Atome führt als Folge sieben neuer Kopplungsbeziehungen zum sehr linienreichen Spektrum von 50. Vergleich mit 135 erleichtert die Interpretation. Die auf 1ob-H und 2-H₂ zurückgehenden Multipletts sind gut voneinander separiert und zeigen die erwarteten Signalmultiplizitäten von jeweils acht Linien für 2-H_C und 2-H_D sowie vier Linien (Doppeldublett) für 1ob-H.

Die ablesbaren Kopplungskonstanten dienen als Grundlage für die in Abb. 21 gezeigte Computer-Simulation eines 100 MHz ¹H-NMR-Spektrums von 50 in CDCl₃. Man zog dieses Spektrum trotz der ungünstigen, durch den Lösungsmittelwechsel von C₆D₆ zu CDCl₃ verursachten Überlappung von 1ob-H und 2-H_D zur Berechnung der NMR-Parameter heran, da auf CDCl₃ bezogene chemische Verschiebungen benötigt wurden (Tab. 8).

Vergleicht man mit den Daten von 49 (Abb. 12, S. 72), stellt man - abgesehen von 2-H_D - weitgehende Übereinstimmung der NMR-Parameter fest.



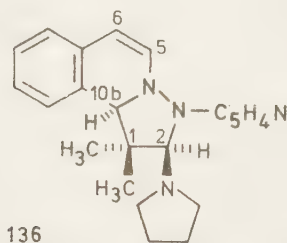
Berechnete NMR-Daten

1-H _A	7.95	J _{AC}	3.00 Hz	J _{BE}	10.70 Hz
1-H _B	7.66	J _{AD}	8.45 Hz	J _{AB}	-11.40 Hz
2-H _C	6.74	J _{BC}	9.70 Hz	J _{CD}	-10.80 Hz
2-H _D	6.02	J _{BD}	8.20 Hz		
10b-H	6.05	J _{AE}	6.40 Hz		

Abb. 21. ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Stammkörpers **50** bei 100 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAMÉ berechnete Spektrum

7.2.9 1-Pyrrolidinoisobuten

Addition von 18 an 1-Pyrrolidinoisobuten lieferte 61 % des orangefarbenen Cycloaddukts 136.



Die Verbindung ähnelt in ihren Eigenschaften sehr dem analogen Addukt 80 des Isochinolinium-N-phenylimids (14). Schon bei Raumtemperatur tritt die ausgeprägte Rückspaltungstendenz zutage, was durch das UV-Spektrum einer in Chloroform nach 45 Minuten gemessenen Probe (25°C) belegt wird. Dort findet man eine breite, auf den freien 1,3-Dipol 18 zurückgehende Bande bei 460 nm. In der 0.29 mM Lösung liegen 17 % dissoziiert vor; für die Dissoziationskonstante K_{diss} errechnete man $1.01 \cdot 10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$.

Die Struktur 136 geht zweifelsfrei aus dem ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 hervor. Das 10b-H unterliegt den sich nahezu aufhebenden Effekten von cis- und trans-vic. 1-Methyl und tritt als Singulett bei τ 5.98 auf (berechnet 6.04). Die Tieffeldlage des 2-H-Singuletts bei τ 5.06 erklärt man mit dem Aniso-

tropie-Effekt des 2-Pyridylrestes. Es muß sich also um 2-H_D handeln, das sich in cis-Stellung zu 1ob-H befindet.

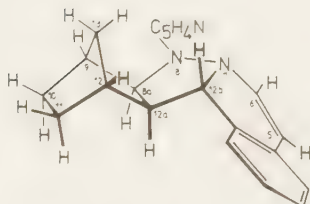
7.2.10 Norbornen

Der freie 1,3-Dipol 18 addierte sich nur langsam an das im Überschuß eingesetzte Norbornen. Ein nach zwei Tagen bei Raumtemperatur erhaltenes Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und lieferte 47 % farbloses, kristallines Addukt 137. Das ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl₃) gleicht dem des entsprechenden Addukts 88 aus der N-Phenyl-Reihe. Das fast völlige Fehlen einer Kopplung der endo-Wasserstoffe 8a-H und 12a-H mit den Brückenkopf-Protonen 9-H und 12-H belegt das Vorliegen eines exo-Addukts. Einen Unterschied bietet das größere Δτ der verbreiterten Brückenkopf-H-Singulets: τ 6.86 und 7.75 bei 88 und 7.46 sowie 7.82 bei 137. Für 88 wurde bereits eine Entschirmung des 9-H (τ 7.46) durch den 8-Phenylrest angenommen. Der Pyridinstickstoff verstärkt diesen Effekt bei 137 und läßt 9-H bei τ 6.86 erscheinen. Auch in τ 6.53 für das leicht verbreiterte 8a-H-Dublett (J = 7.5 Hz) spiegelt sich die räumliche Nähe des Pyridylrestes wider; es erscheint in 88 bei τ 7.02.

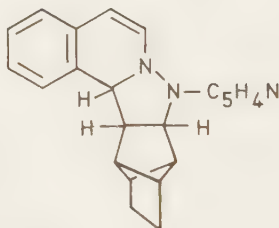
7.2.11 Tricyclo[3,3,o,o^{2,4}]oct-3-en

Im Rahmen einer von OOMS ⁶⁴⁾ durchgeführten Untersuchung wurde die Addition der Titelverbindung an 18 nachgewiesen. Das

Addukt 138 erwies sich als nicht stabil und zeigte in Lösung Hydrazoumlagerung ⁶⁴⁾.



137



138

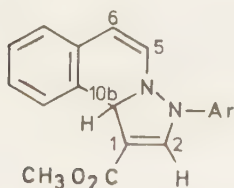
7.3 Acetylenische Dipolarophile

Die Umsetzung von Isochinolinium-N-phenylimid (14) mit Acetylenen führte stets zu umlagerungsfreudigen Primäraddukten, deren Bildung in einigen Fällen ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde (Kap. 4.1 und 4.2). Der stabilisierende Einfluß des Pyridylrestes auf Addukte des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)-imids (18) mit Ethylenen wurde bereits erwähnt. Es stellte sich heraus, daß sogar die aus 18 und Acetylencarbonestern isolierbar waren. Hydrazoumlagerung unter Beteiligung des Pyridylrestes erfolgte durch längeres Aufbewahren in Chloroform oder Säurezugabe (vgl. Kap. 14).

7.3.1 Propiolsäure-methylester

Die rasche Reaktion von 18 mit Propiolsäure-methylester führte zu 56 % des farblosen Addukts 139. Belichten erzeugte eine

intensive, auf die Oberfläche der Kristalle beschränkte Dunkelblau-Färbung.



	Ar
<u>91</u>	C ₆ H ₅
<u>139</u>	C ₅ H ₄ N

Die Struktur des 1-Carbonesters läßt sich aus dem Infrarot-Spektrum erschließen. Bei Enamin- β -carbonestern beobachtet man eine bathochrome Verschiebung der infraroten C=O-Schwingung ⁶⁵⁾, welche auf die Beteiligung einer Immonium-Enolat-Struktur am Grundzustand zurückgeführt wird. 139 weist diese Schwingung bei 1695 cm⁻¹ auf.

Das ¹H-NMR-Spektrum einer sich langsam, auch unter Lichtaustschluß violett verfärbenden Lösung von 139 in CDCl₃ ist nahezu deckungsgleich mit dem des Analog-Adduktes 91 aus der N-Phenyl-Reihe. Der Hochfeld-Teil des AB-Systems der Vinylprotonen 5-H (τ 4.08) und 6-H (τ 4.26, J = 7.5 Hz) wird von dem durch Allylkopplung mit 2-H zum Dublett aufgespaltenen 10b-H bei τ 4.31 (J = 2.0 Hz) überlagert. Das 2-H-Dublett (τ 1.67, J = 2.0 Hz) erfährt gegenüber dem 2-H in 91 (τ 2.18) eine paramagnetische Verschiebung um $\Delta\tau = 0.51$ ppm durch den benachbarten Pyridin-Stickstoff.

Ließ man die Lösung von 139 in CDCl₃ einige Tage bei Raumtemperatur stehen, verschwanden die Signale von 139 zugunsten eines nicht isolierten Umlagerungs-Produktes 221 (Kap. 14).

7.3.2 Acetylendicarbonsäure-dimethylester

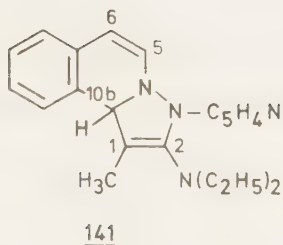
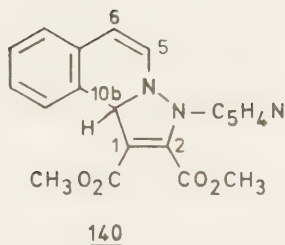
Die Vereinigung äquimolarer Mengen 18 und Acetylendicarbonsäure-dimethylester in CDCl_3 ergab eine tief rotbraune Lösung, deren ^1H -NMR-Spektrum für 140 spricht (frische Lösung). Man erkennt das AB-System der Vinylprotonen 5-H (τ 3.90) und 6-H (τ 4.27, $J = 7.5$ Hz) neben einem auf 10b-H zurückgehenden Singulett bei τ 4.25. Vergleich der Methylester-Signale von 140 (τ 6.12 und 6.43) mit den 1-Carbonester- OCH_3 -Signalen von 91 und 139 (τ 6.41 und 6.40) gestattet eine Zuordnung, wonach das hochfeld-verschobene OCH_3 -Singulett (τ 6.43) auf die 1-Carbonestergruppe in 140 zurückgeht.

Die Reindarstellung von 140 gelang nicht. In einer 24 Stunden alten, dunkel rotbraunen Lösung in CDCl_3 ließ sich im ^1H -NMR-Spektrum die vollständige Umlagerung von 140 zu 222 nachweisen (Kap. 14).

7.3.3 1-Diethylaminopropin

Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18) trat mit 1-Diethylaminopropin sehr wahrscheinlich zum Ketenaminal 141 zusammen. Versuche zur Reindarstellung schlugen fehl.

Bereits 15 Minuten nach Vermischung der Komponenten im NMR-Probenrohr (Überschuß Inamin, in CDCl_3) traten das AB-System der Vinylprotonen 5-H (τ 3.78) und 6-H (τ 4.56, $J = 7.5$ Hz) und ein verbreitertes, auf 10b-H zurückgehendes Singulett bei τ 4.71 auf. Die Signalverbreiterung von 10b-H, verbunden mit der Dub-



lett-Natur eines Methyl-Signals bei τ 8.53 ($J = 1.5$ Hz), stützt die Konstitution 141. Die Feinstruktur rührt vermutlich von einer Wechselwirkung des 10b-H mit der 1-CH₃-Gruppe her. Derartige ⁴J-Kopplungen zwischen aliphatischen Protonen, die durch einen sp²-hybridisierten Kohlenstoff voneinander getrennt sind (-CH-C-CH-), sind bekannt (0.4 - 1.2 Hz) ⁶²).

8. ¹³C-NMR-spektroskopische Daten von 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolin

Die Zuordnung der ¹³C-Shifts einiger Primäraddukte der Azomethin-imine 14 und 18 (Tab. 11) basiert auf einer Abschätzung der δ -Werte aller 5-Ring-sp³-C-Atome mit Hilfe bekannter Inkremente für offenkettige Kohlenwasserstoffe ²⁶) und den Signalmultiplizitäten aus teilentkoppelten Spektren.

Die Identifizierung der 5-Ring-Kohlenstoffe des Stammkörpers 49 ist anhand des zuletzt genannten Kriteriums problemlos, da die in ¹H-NMR-Spektren schwierige Unterscheidung der Ringpositionen 2 und 10b entfällt. Der Methinkohlenstoff C-10b tritt

im teilentkoppelten Spektrum als Dublett (δ 58.76) bei deutlich tieferem Feld als das scheinbare C-2-Triplett auf (δ 49.96).

Durch "Off-resonance-Entkopplung" von Protonen gelingt es, nur die Kopplung direkt am Kohlenstoff gebundener Wasserstoffe sichtbar zu machen und damit ihre Anzahl zu bestimmen. Bei einer bestimmten Senderleistung $\gamma H_2/2\pi$ des Entkopplers ist die Restaufspaltung J_R für jeden Kohlenstoff eines Moleküls dem Abstand Δf_2 der Störfrequenz F_2 von der Resonanz der direkt an den betreffenden Kohlenstoffen gebundenen Protonen proportional (Gl. (3))³¹⁾.

$$J_R = \frac{2\pi J_{CH}}{\gamma H_2} \cdot \Delta f_2 = \text{const.} \cdot \Delta f_2 \quad \text{Gl. (3)}$$

Der Methylen-Kohlenstoff $-CH_2H_D-$ in 49 sollte im teilentkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum nur unter der Voraussetzung $\tau_C = \tau_D$ und $^1J_{CH(C)} = ^1J_{CH(D)}$ zu einem 1:2:1-Triplett führen. Angesichts der linearen Beziehung zwischen der Restaufspaltung J_R und Δf_2 (Gl. 3) erwartet man bei 49 wegen $\tau_C \neq \tau_D$ bzw. $\Delta f_2(C) \neq \Delta f_2(D)$ ein Doppeldublett mit AB-Muster. Die geringe Nichtäquivalenz der 2-Protonen von 49 ($\Delta\tau = 0.19$ ppm) reicht jedoch nicht aus, um das Doppeldublett deutlich sichtbar werden zu lassen. Der Unterschied der beiden Restkopplungen liegt bei wenigen Hz und wird nicht aufgelöst.

Beim Stammkörper 50 und noch ausgeprägter beim Acrylnitril-Addukt 131 ist die für die Beobachtbarkeit eines C-2-Doppeldubletts erforderliche Bedingung von $\Delta\tau \geq 0.5$ ppm⁶³⁾ erfüllt. Hier wird das Doppeldublett sichtbar (Abb. 22).

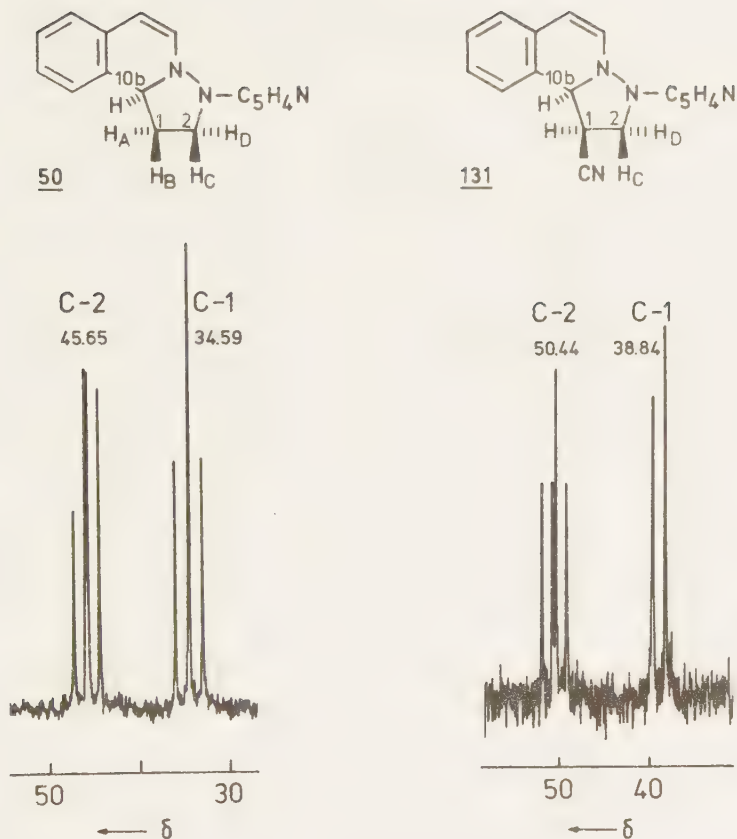
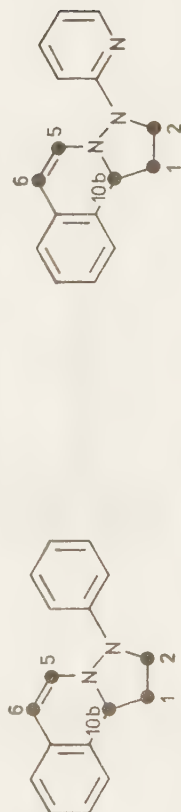


Abb. 22. ^{13}C -NMR-Spektren (Ausschnitte) von 50 und 131 bei 25.2 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Von den ^{13}C -Verschiebungen des Enamin-Strukturelements (C-5 und C-6) in den Primäraddukten der Tab. 11 waren lediglich die δ -Werte der charakteristisch hochfeldverschobenen 6-C-Atome mit Sicherheit zu bestimmen; letztere passen zu dem von mir beim β -Pyrrolidinostyrol ermittelten Wert von δ 97.30. Die Enamin- α -Kohlenstoffe verschwinden im Bereich der Aromaten-C-Atome.

Tab. 11. ^{13}C -NMR-Verschiebungen (δ -Werte) von 3-Aryl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]-isochinolinen in CDCl_3 mit TMS als internem Standard



Dipolarophil	Nr.	C-1	C-2	C-10b	C-6	Nr.	C-1	C-2	C-10b	C-6
Schwefelkohlenstoff	<u>37</u>	-	192.18	71.54	108.12	-	-	-	-	-
Ethylen	<u>49</u>	35.30	49.96	58.76	102.19	<u>50</u>	34.59	45.65	59.65	103.33
Acrylnitril	<u>72</u>	39.43	54.95	60.65	105.15	<u>131</u>	38.84	50.44	61.66	106.04
Fumarsäure- dimethylester	<u>25</u>	56.39	68.35	63.99	103.22	<u>112</u>	56.06	64.80	63.40	104.22
Maleinsäure- dimethylester	<u>54</u>	58.69	66.79	62.63	100.26	<u>117</u>	57.79	63.36	61.09	101.60

9. Additionen des Pyridinium-N-phenylimids

9.1 Allgemeines

Über Cycloaddukte des Pyridinium-N-phenylimids (19) war bisher wenig bekannt. DURST ¹⁹⁾ setzte Fumarsäure- und Maleinsäure-dimethylester mit in situ aus 1-Anilino-pyridiniumchlorid (46) freigesetztem 19 in Methylenchlorid um und vermutete anhand analytischer Daten und dem IR-Spektrum des isolierten Maleinester-Addukts, daß ein 1:1-Primäraddukt vorlag. Die ¹H-NMR-spektroskopische Charakterisierung gelang nicht.

Im Laufe der eigenen Untersuchungen stellte sich heraus, daß Primäraddukte des Pyridinium-N-phenylimids (19) - abgesehen von den weiter unten diskutierten Fumarester-Addukten 142 und 143 - sehr labil sind. Sie erlitten bereits bei Raumtemperatur in säurefreiem Methylenchlorid oder Benzol Rückspaltung und gingen je nach Substitutionsmuster unterschiedlich rasch Hydrazoumlagerung ein. Säurespuren beschleunigten die Umlagerung. Die größere Neigung zur Cycloreversion geht wohl darauf zurück, daß bei der Cycloaddition an 19 mehr aromatische Mesomerieenergie geopfert werden muß, als bei der an 14.

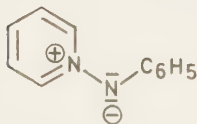
Die bei der in situ-Methode unvermeidliche Protonenkatalyse durch Triethylamin-hydrochlorid und anschließende wässrige Aufarbeitung machte dieses Verfahren zur Darstellung von Primäraddukten ungeeignet. Das labile CS₂-Addukt 49 aus 19 und Schwefelkohlenstoff war präparativ unbrauchbar, da leicht zersetzlich und schwer zu reinigen.

Die Darstellung der empfindlichen Primäraddukte gelang auf folgendem Wege. Der 1,3-Dipol 19 wurde aus der wässrigen Lösung von 46 mit Sodalösung freigesetzt, in Methylenchlorid eingeschüttelt und durch rasches Eindampfen der Lösung als tief rotbraunes Öl isoliert. Sofort wurde mit dem Dipolarophil und wenig Ether als Lösungsvermittler versetzt; anschließend kristallisierten die Addukte bei tiefer Temperatur aus der Etherlösung.

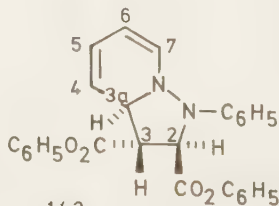
Enolether, Enamine und Norbornen reagierten nicht mit Pyridinium-N-phenylimid. Die aus Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Propiolsäure-methylester mit 19 erhaltenen, dunklen Öle zeretzten sich rasch unter Rearomatisierung (Pyridingeruch).

9.2 Fumarsäure-diphenylester

Das kristalline Fumarsäure-diphenylester-Addukt 142 ist im Vergleich zu anderen Primäraddukten des Pyridinium-N-phenylimids (19) in guter Ausbeute zugänglich (81 %) und bietet ein günstiges $^1\text{H-NMR}$ -Modell. Lösungen von 142 und 143 in Methylenchlorid oder Chloroform gehen keine Hydrazoumlagerung ein, was eine in situ-Darstellung aus 46 und Triethylamin in Methylenchlorid erlaubt.



19



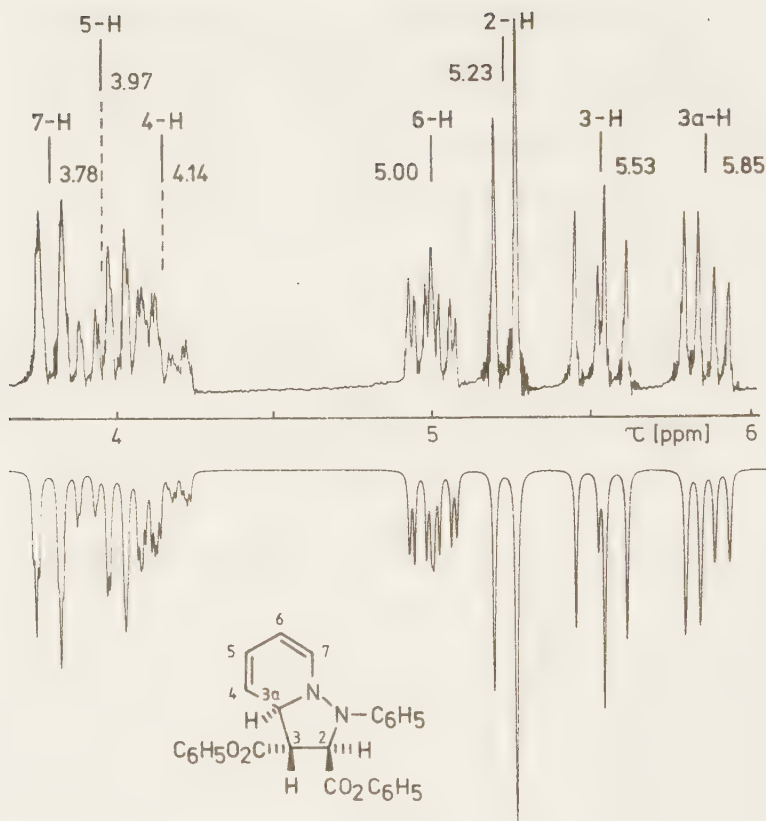
142

Abb. 23 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz) von 142 in CDCl_3 . Die Sicherheit der Zuordnung wird durch eine Computer-Simulation des 7-Spinsystems gestützt. Die Annahme, daß 142 und 143 in der Konfiguration den Fumarester-Addukten 25 und 112 der Isochinolinium-imide entsprechen, fand im ^1H -NMR-Spektrum eine Stütze.

Bei den 3-Aryl-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolininen begegnete uns das Phänomen $J_{\text{trans}} > J_{\text{cis}}$ für die Ringprotonen 10b-H und 1-H (Tab. 5 und 6). In den 19-Addukten tritt das gleiche Phänomen zutage, das wohl durch die Natur der Vorzugskonformation ausgelöst wird.

Aus dem Pyridinring von 19 ist ein cis,cis-Dienamin-System im Addukt 142 entstanden. Dessen olefinische Protonen sind zweifelsfrei zuzuordnen. 6-H zeigt mit τ 5.00 die für β -Enaminprotonen typische Hochfeld-Lage und der Kopplungspartner 7-H kann aufgrund des kleinen τ -Wertes (3.78) und seiner Multiplizität (Dublett, $J_{6,7} = 7.8$ Hz) leicht identifiziert werden. Die Feinaufspaltung des 7-H-Dubletts rührt wohl von einer der para-Kopplung im Benzol entsprechenden Wechselwirkung des 7-H mit 4-H her ($J_{4,7} = 1.1$ Hz). Zusätzlich wurde eine ^4J -Kopplung von -1.0 Hz zwischen 7-H und 5-H der Simulation zugrundegelegt; das negative Vorzeichen erlaubte die bestmögliche Anpassung des berechneten Spektrums an das experimentelle.

5-H tritt in erster Näherung als Doppeldublett bei τ 3.97 in Erscheinung. Die Feinstruktur geht vermutlich auf eine schwache Allylkopplung mit 3a-H und auf die erwähnte $J_{5,7}$ -Kopplung zurück. 4-H bei τ 4.14 zeigt die stärkste Signalaufspaltung. Man



Berechnete NMR-Daten

2-H	5.23	$J_{2,3}$	7.17 Hz	$J_{6,7}$	7.80 Hz
3-H	5.53	$J_{3,3a}$	9.19 Hz	$J_{4,6}$	-2.23 Hz
3a-H	5.85	$J_{3a,4}$	5.03 Hz	$J_{4,7}$	1.13 Hz
4-H	4.14	$J_{4,5}$	9.55 Hz	$J_{5,7}$	-1.00 Hz
5-H	3.97	$J_{5,6}$	5.95 Hz		
6-H	5.00				
7-H	3.78				

Abb. 23. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Fumarsäure-diphenyl-ester-Addukts 142 bei 100 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

erkennt das Doppeldublett, das durch vic. Kopplungen mit 5-H (9.6 Hz) und 3a-H (5.0 Hz) gebildet wird. Eine ^4J -Kopplung mit 6-H (-2.2 Hz) und die ^5J -Kopplung mit 7-H sind für die Feinaufspaltung verantwortlich.

Die Zuordnung der drei Ringprotonen an den gesättigten C-Atomen ist unproblematisch. Das Dublett bei τ 5.23 ($J = 7.2$ Hz) muß auf 2-H zurückgehen. Wie wurde zwischen den Doppeldubletts bei τ 5.53 und 5.85 unterschieden? Beiden Signalen gemeinsam ist ein J -Wert von 9.2 Hz. Da die im 2-H-Dublett bei τ 5.23 enthaltene Kopplung von 7.2 Hz im Doppeldublett bei τ 5.53 wiederkehrt, muß letzteres dem 3-H zugewiesen werden. Die Größenordnung der $J_{2,3}$ -Kopplung (7.2 Hz) fügt sich gut in die Reihe entsprechender trans-Kopplungen in den Addukten von 14 und 18 (J_{BD} in Tab. 5 und 6).

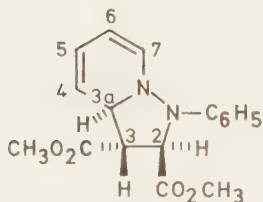
Der spektrale Habitus von Abb. 23 kehrt bei allen Primäraddukten der Pyridinium-N-arylimide mit olefinischen Dipolarophilen wieder. Während bei Cycloaddukten der Isochinolinium-N-arylimide 14 und 18 das AB-System der Vinylprotonen 5-H und 6-H diagnostischen Wert besaß, erwies sich hier das stets wiederkehrende, aus 7 Linien bestehende Multiplett des Enamin- β -Protons 6-H als nützliches Erkennungsmerkmal für 1-Aryl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyridine.

9.3 Fumarsäure-dimethylester

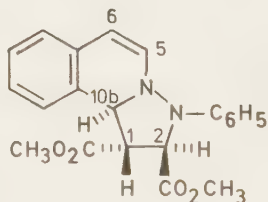
Die Umsetzung von 19 mit Fumarsäure-dimethylester ergab in Übereinstimmung mit DURST ¹⁹⁾ ein 1:1 Addukt, dessen Schmp. unter Raumtemperatur liegt. Elementaranalyse und ^1H -NMR-Spektrum

belegen die Struktur 143.

Die strukturelle Verwandtschaft von 143 mit dem entsprechenden Addukt 25 der Isochinolinium-N-phenylimid-Reihe wird durch eine Gegenüberstellung der ^1H -NMR-Daten (τ -Werte, CDCl_3) belegt.



143



25

<u>143</u>	2-H	3-H	3a-H	$J_{3,3a}$	$J_{2,3}$	2-CO ₂ CH ₃	3-CO ₂ CH ₃
	5.57	5.91	6.11	9.5	6.9	6.16	6.30
	5.43	5.90	5.50	9.5	8.0	6.19	6.35
<u>25</u>	2-H	1-H	10b-H	$J_{1,10b}$	$J_{1,2}$	2-CO ₂ CH ₃	1-CO ₂ CH ₃

Das 100 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 143 in CDCl_3 gleicht erwartungsgemäß dem von 142 (Abb. 23) und bedarf keiner erneuten Diskussion.

Bemerkenswert ist die ungewöhnliche Stabilität von 143. So gab es keine Hinweise auf Cycloreversion beim Lösen (bis 60 °C). Durch mehrstündiges Rückflußerhitzen in methanolischer Pikrinsäure wurde keine Hydrazoumlagerung erreicht. 143 veränderte sich allerdings dabei, da es nicht zurückgewonnen werden konnte. Die Charakterisierung des dunklen, zähen Rückstandes gelang nicht.

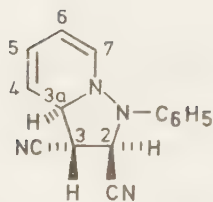
9.4 Fumarsäure-dinitril

Dem labilen 1:1-Addukt, welches man aus frisch dargestelltem, lösungsmittelfreiem 19 mit dem Dipolarophil in wenig Ether nach Tieftemperatur-Kristallisation isolierte, kommt die Struktur 144 zu. Man erhielt 19 % blaßorangefarbene Nadeln.

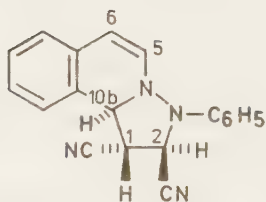
Die Verbindung ist bei Raumtemperatur nur wenige Tage lagerfähig (Pyridingeruch) und erleidet beim Lösen spontan Rückspaltung. Man erkennt das an der Orangerotfärbung, die durch Zugabe von Fumarsäuredinitril verschwindet.

Im ^1H -NMR-Spektrum einer frischen Lösung von 144 in CDCl_3 findet man bei τ 3.75 das scharfe Vinyl-H-Singulett, das auf im Gleichgewicht befindliches Fumarsäure-dinitril zurückgeht. Der spektrale Habitus läßt keinen Zweifel am Vorliegen eines Primäraddukts. Neben den vier Vinylprotonen des cis,cis-Dien-Systems erkennt man bei τ 5.94 und 6.13 das von zwei Seiten zusätzlich aufgespaltene AB-Spektrum von 3a-H und 3-H. Der Hochfeld-Teil (τ 6.13) wurde wegen der hier und im 2-H-Dublett (τ 5.52) auftretenden trans-Kopplung ($J_{2,3} = 6.5$ Hz) dem 3-H zugewiesen. Wie bei 143 räumt ein Vergleich der ^1H -NMR-Daten von 144 mit denen des analogen Adduktes 52 letzte Bedenken aus.

Ließ man 144 in CDCl_3 oder Hexadeuteriobenzol 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen, belegte ein erneut registriertes ^1H -NMR-Spektrum anhand einer Reihe neuer Signale die Umlagerung 144 $\rightarrow$ 226 (Kap. 15.2).



144



52

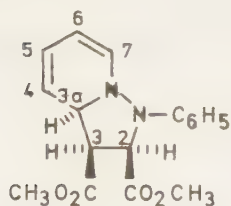
<u>144</u>	2-H	3-H	3a-H	$J_{3,3a}$	$J_{2,3}$
	5.52	6.13	5.94	9.0	6.5
	5.41	6.13	5.54	9.5	7.1
<u>52</u>	2-H	1-H	10b-H	$J_{1,10b}$	$J_{1,2}$

9.5 Maleinsäure-dimethylester

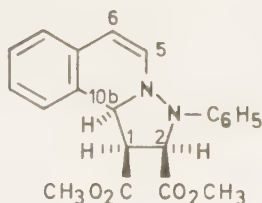
Das Addukt 145 wurde bereits von DURST ¹⁹⁾ nicht ganz rein mit der in situ-Methode aus 46 dargestellt und als labile Verbindung beschrieben. Die Umsetzung von frisch isoliertem, lö- sungsmittelfreiem Pyridinium-N-phenylimid (19) mit der etheri- schen Lösung des Dipolarophils bot einen Zugang zu reinem, blaßgelbem Primäraddukt 145 (56 %). Hinsichtlich Rückspaltungs- und Umlagerungsneigung nimmt 145 eine Mittelstellung zwischen 143 und 144 ein. In säurefreiem $CDCl_3$ oder C_6D_6 (orangerote Lösungen) erfolgte die Umlagerung von 145 zu 225 in 1 Woche.

Beim Vergleich der ^1H -NMR-Daten ($CDCl_3$) des gesättigten 5-Ring- Teils von 145 mit den Werten des Analog-Adduktes 54 fällt als

einzig größere Abweichung der fast normale Wert τ 6.41 für 3-CO₂CH₃ in 145 auf. Es entfällt der Ringstromeffekt des Benzenteils in 54, der für die Hochfeldverschiebung der 1-Carbonestergruppe verantwortlich ist (Tab. 10).



145



54

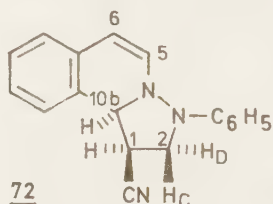
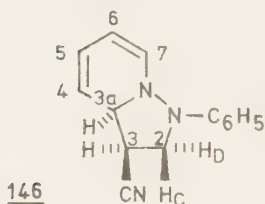
<u>145</u>	2-H	3-H	3a-H	J _{3,3a}	J _{2,3}	2-CO ₂ CH ₃	3-CO ₂ CH ₃
	5.86	6.35	5.69	6.5	9.0	6.28	6.41
	5.61	6.13	5.14	7.0	9.0	6.23	6.83
<u>54</u>	2-H	1-H	10b-H	J _{1,10b}	J _{1,2}	2-CO ₂ CH ₃	1-CO ₂ CH ₃

9.6 Acrylnitril

Das kristalline Acrylnitril-Addukt 146 gewann man analog 144 zu 33 %. Lösungen der blaßorangefarbenen Kristalle sind infolge Rückspaltung tief orangerot. In CDCl₃ ließ sich die einige Tage erfordernde Umlagerung von 146 in 227 ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgen. Eine benzolische Lösung wies noch nach 8 Tagen Restsignale des Primäradduktes auf.

Konstitution und Konfiguration von 146 wurden entsprechend 72 angenommen, was durch die Signal-Multiplizitäten und τ -Werte des ¹H-NMR-Spektrums (60 MHz, C₆D₆) gestützt wird. Die Signale

von 2-H_C (τ 7.13) und 2-H_D (τ 6.82) wurden als zusätzlich durch 3-H aufgespaltenes AB-System ausgewertet, während 3-H (7.72) und 3a-H (6.38) nach erster Ordnung ausgewertet wurden. Der große τ -Wert von 3-H, das nur dem entschirmenden Einfluß der gem. Nitrilgruppe unterliegt, und die Multiplizität (8 Linien) entsprechen der Erwartung. Bei 72 tritt das entsprechende 1-H-Multi-
plett bei τ 7.48 auf (C₆D₆).



<u>146</u>	$J_{3,3a}$	$J_{3,2(C)}$	$J_{3,2(D)}$	$J_{2(C),2(D)}$	Solvens
	8.2	6.6	9.0	-11.8	C ₆ D ₆
	7.7	5.6	8.9	-11.5	CDCl ₃
<u>72</u>	$J_{1,10b}$	$J_{1,2(C)}$	$J_{1,2(D)}$	$J_{2(C),2(D)}$	

Die ähnlichen J-Werte veranlassen mich, eine für 146 und 72 übereinstimmende Konfiguration an den drei neuen Chiralitätszentren anzunehmen.

Gibt es Hinweise auf die Bildung eines 73 analogen Adduktes ? Angesichts der mäßigen Ausbeute an 146 (33 %) ist ein Diastereomeres in der Mutterlauge nicht auszuschließen. Aufgrund von Erfahrungen mit dem unter 10.3 beschrieben Acrylnitril-Addukt 149 sollte der Anteil des Diastereomeren sehr gering sein.

10. Additionen des Pyridinium-N-(2-pyridyl)imids

10.1 Allgemeines

Cycloaddukte des Pyridinium-N-(2-pyridyl)imids (22) stehen in der verminderten Neigung zur Hydrazoumlagerung den Addukten des 1,3-Dipols 18 nahe. Sie sind bequem durch Vereinigung des freien, kristallinen 22 mit dem Dipolarophil zugänglich. Man kann aber ebenso gut die in situ-Technik verwenden.

Die intensive Gelbfärbung von Lösungen der Addukte 147, 148 und 149 durch freies 22 zeigt die hohe Rückspaltungstendenz an und bietet einen Unterschied zu den Addukten des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids (18). Unklar ist, warum BEYER und THIEME ¹⁸⁾ bei der Umsetzung von 22 mit Acrylnitril "farblose Stäbchen" isolierten. Die Kristalle der von mir dargestellten Verbindung 149 sind, wie die von 147 und 148, gelb.

Tab. 12 faßt die ¹H-NMR-Daten der in Kap. 9 beschriebenen 19-Addukte zusammen und stellt sie denen der im folgenden beschriebenen 22-Addukte gegenüber. In den ¹H-NMR-Spektren fand man erwartungsgemäß den bereits von 18-Addukten her bekannten Anisotropie-Effekt des Pyridin-Stickstoffs: das zu 3a-H cis-ständige 2-H erfuhr eine kräftige Verschiebung zu tiefem Feld.

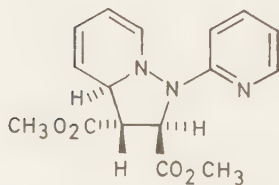
Die Rückspaltung der 22-Addukte trat in den ¹H-NMR-Spektren durch kleine Extrasignale zutage; die auf freies 22 und das Dipolarophil zurückgehenden Signale konnten identifiziert werden.

10.2 Fumarsäure- und Maleinsäure-dimethylester

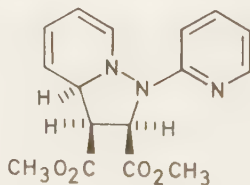
In situ aus 47 mit Triethylamin freigesetztes Pyridinium-N-(2-pyridyl)imid (22) ergab mit Fumarsäure-dimethylester 82 % eines kristallinen, gelben Produkts. Mit Maleinsäure-dimethylester isolierte man entsprechend 51 % blaßgelbes Addukt. Analysen und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (100 MHz, CDCl_3) stehen mit den Strukturen 147 und 148 im Einklang.

Die strukturelle Verwandtschaft mit den Addukten 112 und 117 des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids (18) tritt deutlich in einer Gegenüberstellung der $^1\text{H-NMR}$ -Daten hervor. Auch hier findet man wie bei 145 "normale" τ -Werte für die Estermethyl-Signale von 148.

Die Lichtabsorption der gelben Lösung von 147 in Chloroform weist eine langwellige, breite Bande bei 435 nm für den im Gleichgewicht befindlichen 1,3-Dipol 22 auf. In der 0.37 mM Lösung liegen 2.8 % dissoziiert vor; für die Dissoziationskonstante K errechnet sich $3.11 \cdot 10^{-7} \text{ mol l}^{-1}$ (25 °C).



147



148

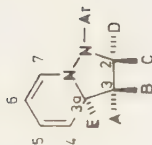
Tab. 12.

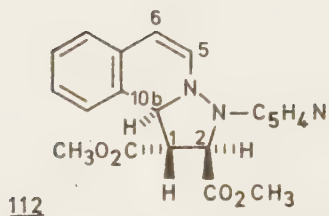
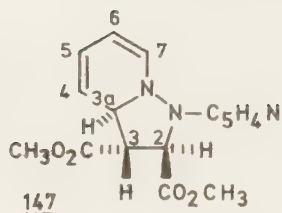
Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von 3-Aryl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridinen in CDCl_3 oder C_6D_6 mit TMS als internem Standard

Abkürzungen: $\underline{\text{E}}$ = CO_2CH_3 , CN = Nitrilgruppe

L = berechnet mit LAME 38)

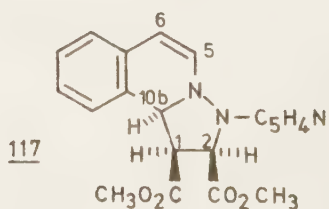
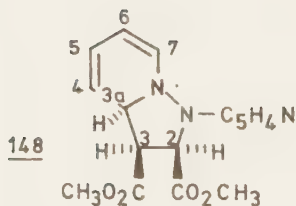
Nr.	A	B	C	D	E	4-H	5-H	6-H	7-H	Solvens	MHz
142	C_6H_5	$\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H 5.23	H 5.35	4.14	3.97	5.00	3.78	CDCl_3	100, L
143	C_6H_5	E 6.30	E 6.16	H 5.27	H 6.11	4.26	4.04	5.06	3.90	CDCl_3	100
144	C_6H_5	CN -	CN -	H 5.52	H 5.94	4.13	3.78	4.77	3.74	CDCl_3	60
145	C_6H_5	E 6.35	E 6.28	H 5.86	H 5.69	4.60	4.06	5.36	3.76	CDCl_3	60
146	C_6H_5	H 7.72	CN -	H 7.13	H 6.38	4.67	~4.0	5.18	~4.0	C_6D_6	60
147	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	E 6.32	E 6.24	H 4.49	H 6.20	4.30	4.06	5.00	3.~1	CDCl_3	100
148	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	E 6.38	E 6.28	H 4.75	H 5.79	4.57	4.06	5.26	3.67	CDCl_3	100
149	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	H ~5.7	CN -	H 5.06	H 6.00	4.38	3.79	4.95	3.84	CDCl_3	100
149	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	H 7.53	CN -	H 7.03	H 5.20	4.71	?	5.14	?	C_6D_6	60
Nr.	J_{CD}	J_{AE}	J_{BE}	J_{AC}	J_{AD}	J_{BD}	$J_{3a,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{6,7}$	$J_{4,6}$
142	-	-	9.2	-	-	7.2	5.0	9.6	6.0	7.8	- 2.2
143	-	-	9.5	-	-	6.9	4.5	10.0	5.5	7.5	(-)-1.6
144	-	-	9.0	-	-	9.~	4.5	9.5	5.5	7.5	(-)-1.7
145	-	6.5	-	-	9.0	-	4.5	9.8	5.5	7.5	(-)-1.5
146	-11.8	8.2	-	6.6	9.0	-	4.6	10.2	6.0	7.6	(-)-1.4
147	-	-	9.4	-	-	6.5	4.5	9.5	5.5	7.8	(-)-1.7
148	-	7.0	-	-	9.4	-	4.5	10.0	6.0	8.0	(-)-1.5
149	-11.3	7.6	-	6.3	8.6	-	4.5	10.0	6.0	7.5	(-)-1.3





<u>147</u>	2-H	3-H	3a-H	$J_{3,3a}$	$J_{2,3}$	2-CO ₂ CH ₃	3-CO ₂ CH ₃
	4.49	6.10	6.20	9.4	6.5	6.24	6.32
	4.43	6.04	5.55	10.0	7.5	6.23	6.33

<u>112</u>	2-H	1-H	10b-H	$J_{1,10b}$	$J_{1,2}$	2-CO ₂ CH ₃	1-CO ₂ CH ₃
------------	-----	-----	-------	-------------	-----------	-----------------------------------	-----------------------------------

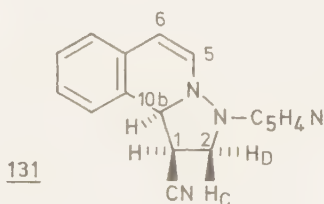
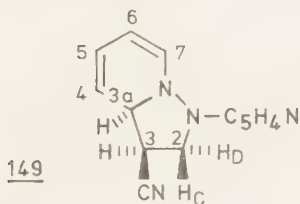


<u>148</u>	2-H	3-H	3a-H	$J_{3,3a}$	$J_{2,3}$	2-CO ₂ CH ₃	3-CO ₂ CH ₃
	4.75	6.32	5.79	7.0	9.4	6.28	6.38
	4.53	6.17	5.28	7.9	9.2	6.29	6.84

<u>117</u>	2-H	1-H	10b-H	$J_{1,10b}$	$J_{1,2}$	2-CO ₂ CH ₃	1-CO ₂ CH ₃
------------	-----	-----	-------	-------------	-----------	-----------------------------------	-----------------------------------

10.3 Acrylnitril

Das Acrylnitril-Addukt 149 stellte man entsprechend der Vorschrift für 147 und 148 dar (69 %). Die ^1H -NMR-Daten (100 MHz, CDCl_3 und 60 MHz, C_6D_6) legen eine 131 entsprechende Struktur nahe, wie die Gegenüberstellung der auf Hexadeuteriobenzol bezogene Daten lehrt.



<u>149</u>	2- H_C	2- H_D	3-H	3a-H	$J_{3,3a}$	$J_{3,2(\text{C})}$	$J_{3,2(\text{D})}$	$J_{2,2}$
	7.05	5.20	7.53	6.62	7.6	6.3	8.6	-11.3
	6.76	5.16	7.53	6.22	8.3	5.5	9.0	-11.5

<u>131</u>	2- H_C	2- H_D	1-H	10b-H	$J_{1,10b}$	$J_{1,2(\text{C})}$	$J_{1,2(\text{D})}$	$J_{2,2}$
------------	------------------------	------------------------	-----	-------	-------------	---------------------	---------------------	-----------

C_6D_6 als Lösungsmittel gestattete bei 149 eine kaum von Signalüberlappungen gestörte Analyse der 5-Ringprotonen. Man erkennt die um 1.85 ppm voneinander getrennten Doppeldoublets der geminalen 2-Protonen neben einem bei hohem Feld befindlichen, aus 8 Linien bestehenden 3-H-Multiplett. Die Feinstruktur des 3a-H-Doppeldoublets bei τ 6.62 geht vermutlich auf eine Allylkopplung (ca. 1 Hz) mit dem Vinylproton in 5-Stellung zurück. Die einzige unglückliche Überlagerung, die von 6-H (τ 5.14) mit 2- H_D (τ 5.20), erschwert die Interpretation.

Ein 100 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 149 in CDCl_3 wird wegen Überlappung von 6-H mit 2- H_D und 3-H mit 2- H_C noch komplizierter. Hier schafft ein Doppelresonanz-Experiment Klarheit: Einstrahlen auf das aus 2- H_C und 3-H gebildete Multiplett bei τ 6.68 - 6.95 führt zum Zusammenbrechen von 4 Kopplungsbeziehungen. Das ursprüngliche 3a-H-Doppeldublett bei τ 6.00 wird zum Dublett mit $J_{3a,4} = 4.5$ Hz, während 2- H_D als Singulett bei τ 5.06 erscheint und das dicht daneben befindliche 6-H (τ 4.95) der ungestörten Analyse freigibt.

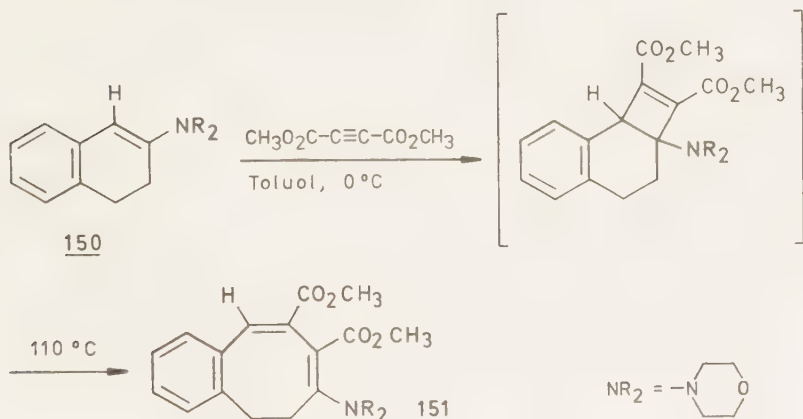
Gibt es Hinweise auf ein 132 analoges Isomeres? Man setzte äquimolare Mengen 22 und Acrylnitril in Hexadeuteriobenzol um. Im ^1H -NMR-Spektrum dieser Lösung dominieren auf 149 zurückgehende Signale ($\geq 95\%$). Schwache Extrasignale lassen den geringen Anteil eines Diastereomeren möglich, aber nicht sicher erscheinen.

11. Reaktionen der Cycloaddukte des Isochinolinium- und Pyridinium-N-phenylimids mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester

11.1 Allgemeines

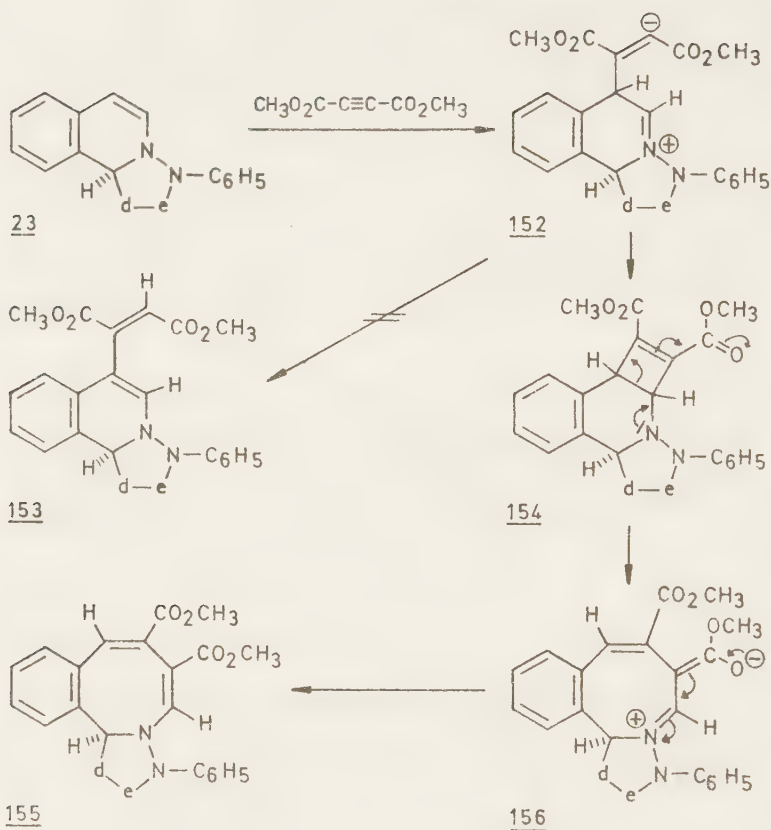
Die Reaktion von Enaminen mit elektronen-armen Acetylenen ist gut untersucht und führt nahezu ausnahmslos ⁶⁶⁾ zu bei tiefer Temperatur isolierbaren [2+2]-Cycloaddukten (Cyclobuten-Derivate). Die thermische Isomerisierung der Cyclobutene erfolgt bei 0 °C bis 110 °C je nach Substitution und liefert bei Verwendung von Enaminen cyclischer Ketone um zwei C-Atome ringverweiterte 1,3-Dienamine ⁶⁷⁾.

BERCHTOLD und UHLIG ⁶⁸⁾ setzten das vom Tetralon abgeleitete Enamin 150 mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester bei 0 °C in Toluol um und isolierten nach anschließendem 12-stündigen Rückflußerhitzen 30 % des ringerweiterten 151.



Cycloaddukte des Isochinolinium- und Pyridinium-N-phenylimids besitzen ganz in das heterocyclische Ringsystem einbezogene Enhydrazin-Strukturen. Im folgenden soll die Übertragbarkeit des Modells 150 → 151 auf Primäraddukte des Typs 23 und 24 anhand von ausgewählten Beispielen belegt werden. Das folgende Schema zeigt für 14-Addukte mögliche Reaktionswege an.

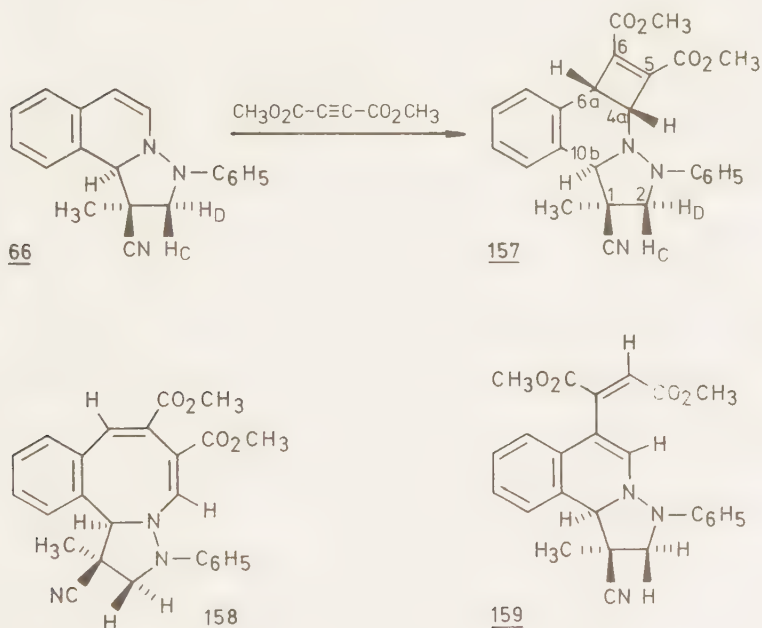
Ein konzertierter [$\pi_s^2 + \pi_s^2$]-Cycloadditions-Schritt, gefolgt von einer thermischen, disrotatorischen Ringöffnung des Cyclobutens 154 entfällt, da beides gegen die WOODWARD-HOFFMANN-Regeln verstößt. 152 entsprechende Zwischenstufen werden in der Literatur vorgeschlagen ^{66,69)}. Ein ebenfalls denkbare MICHAEL-Addukt 153 kann aufgrund der ¹H-NMR-Daten mit Sicherheit ausgeschlossen werden.



11.2 Methacrylnitril-Addukt 66

Dieses Addukt des Isochinolinium-N-phenylimids (14) an Methacrylnitril trat mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Ether zu einem thermisch bemerkenswert stabilen 1:1-Addukt zu-

sammen (57 %). Aufgrund der vorliegenden Infrarot- und ^1H -NMR-Daten schlage ich die Struktur 157 vor. Die Stereochemie bezüglich der Angliederung des Cyclobuten-Ringes gründet sich auf Befunde des in Kap. 11.3 beschriebenen, verwandten Systems 160.



Wie wurden die Alternativ-Strukturen 158 und 159 ausgeschlossen? Beide besitzen zwei nicht oder allenfalls schwach miteinander koppelnde Vinylprotonen, die im ^1H -NMR-Spektrum der isolierten Verbindung nicht auftraten. Weiterhin ließ das in 158 enthaltene Enamin- β -Carbonester-Strukturelement eine batho-

chrom verschobene infrarote Ester-Carbonylschwingung erwarten (1690 cm^{-1} bei 151⁶⁸). Im vorliegenden Fall fand man eine breite Bande bei $1715\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$, daneben eine C=C-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} .

Die Konstitution 157 stützt sich entscheidend auf das Verschwinden des AB-Spektrums der Vinylprotonen 5-H und 6-H von 66. Stattdessen beobachtet man bei τ 5.24 und 5.30 ein mit $J = 4.5\text{ Hz}$ aufgespaltenes neues AB-System, welches 4a-H und 6a-H zugewiesen wird (CDCl_3). Für vic.-Kopplungen in Cyclobuten-Derivaten wird ein Bereich von 1.0 - 6.1 Hz angegeben⁷⁰).

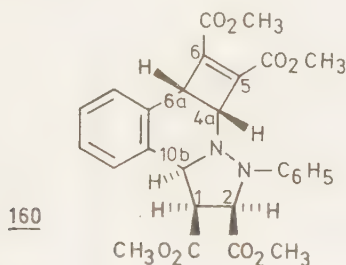
Die Zuordnung der beiden Ester- OCH_3 -Signale bei τ 6.65 und 6.82 (C_6D_6) bzw. 6.19 und 6.62 (CDCl_3) gelingt nicht. Man ist geneigt, die beiden hohen τ -Werte in C_6D_6 dem Abschirmkegel der beiden aromatischen Kerne in 157 zuzuschreiben. Merkwürdigerweise liegt eines der beiden Methyl-Singulets in CDCl_3 "normal" (τ 6.19). Vielleicht ist die Vorzugskonformation in CDCl_3 eine andere als in C_6D_6 .

Bei den 5-Ringprotonen steht das Singulett bei τ 6.23 (CDCl_3) mit 10b-H in Einklang. Die Hochfeld-Dubletts bei τ 5.48 und 6.55 mit $J = -11.0\text{ Hz}$ ordnete man dem AB-System der 2-H_2 zu. Die Ursache für $\Delta\tau = 0.58\text{ ppm}$ zwischen 2-H_C in 66 (6.06) und 157 (5.48) ist unklar.

Versuche, 157 thermisch in 158 zu überführen, schlugen fehl. Nach 8-stündigem Erhitzen in Toluol wurde 157 zurückgewonnen.

11.3 Maleinsäure-dimethylester-Addukt 54

Analog zu 66 lieferte 54 mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester ein 1:1-Addukt, dessen ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , C_6D_6) mit der Annahme des Cyclobuta[c]pyrazolo[5,1-a]isochinolins 160 im Einklang steht.



Auch hier sind die Vinylprotonen 5-H und 6-H des Primäradduktes 54 zugunsten eines neuen, mit 4.5 Hz aufgespaltenen AB-Systems bei τ 5.04 und 5.58 verschwunden (Abb. 24). Die Feinstruktur des Hochfeld-Dubletts könnte auf eine Homoallyl-Kopplung mit 10b-H bei τ 5.41 zurückgehen. Die τ -Werte von 4a-H und 5a-H (5.04, 5.58) in 160 sind deutlich von denen in 157 (5.24, 5.30) verschieden. Möglicherweise üben die cis-ständigen Carbonester-Gruppen in Position 1 und 2 einen Anisotropie-Effekt auf 4a-H und 6a-H aus. Neben diesem schwachen Argument für die Stereochemie der Angliederung im 160 kann man anführen, daß das Herantreten des Acetylendicarbonsäure-dimethylesters an die 5,6-Doppelbindung des Adduktes 54 von der weniger behinderten Seite zu 160 führen muß.

Die vier Methylester-Signale im Spektrum von 160 lassen sich im Vergleich mit den Daten von 54 und 157 versuchsweise zuord-

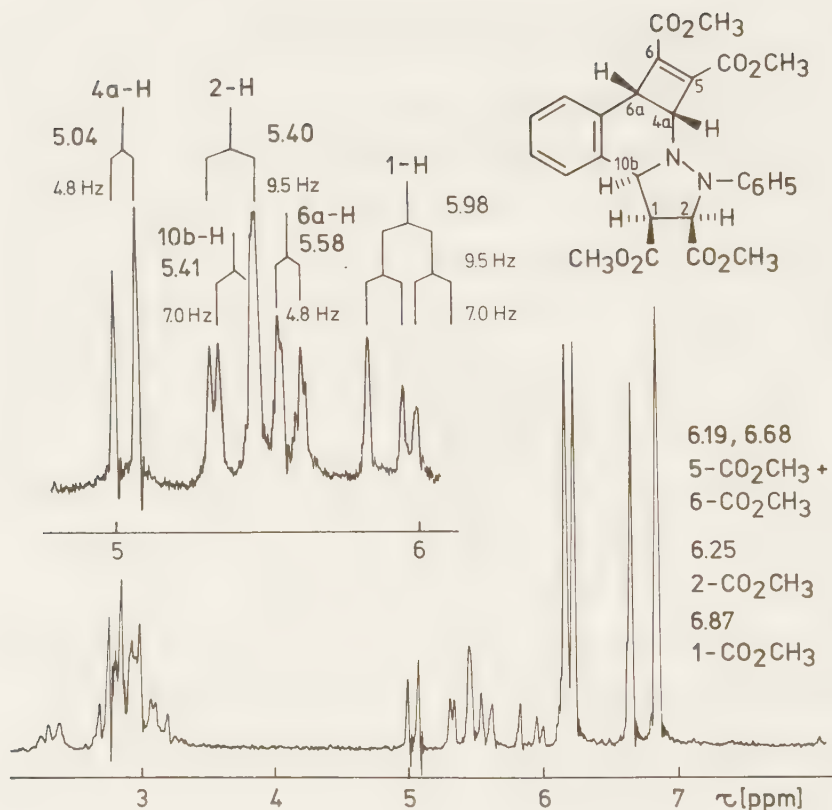


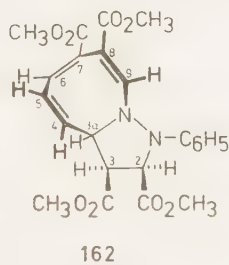
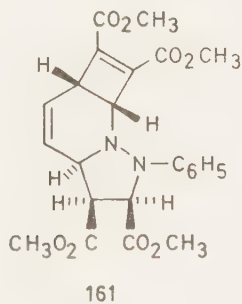
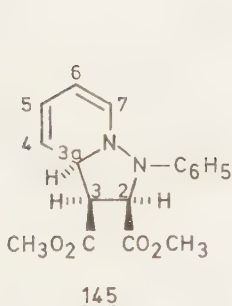
Abb. 24. ^1H -NMR-Spektrum von 16o bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

nen, wie die folgende Gegenüberstellung der τ -Werte (CDCl_3) zeigt.

	1- CO_2CH_3	2- CO_2CH_3	5- CO_2CH_3	6- CO_2CH_3
<u>54</u>	6.83	6.23	-	-
<u>157</u>	-	-	6.19	6.62
<u>16o</u>	6.87	6.25	6.19	6.68

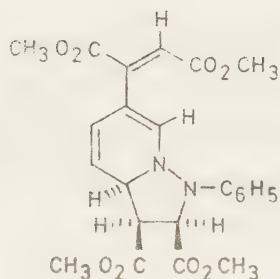
11.4 Maleinsäure-dimethylester-Addukt 145

Die bei 0 °C ohne Lösungsmittel durchgeführte Umsetzung des Maleinsäure-dimethylester-Adduktes 145 mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester nahm einen 150 → 151 entsprechenden Verlauf. Sehr langsam kristallisierte die ringerweiterte Verbindung 162; nach 3 Monaten isolierte man 57 %.



Das Infrarot-Spektrum zeigt die für Enamin-β-Carbonester typische Ester-Carbonylschwingung bei 1700 cm⁻¹.

Im ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆) fällt ein mit ≈ 1 Hz aufgespaltenes Singulett bei tiefem Feld (τ 2.06) auf. Letzteres paßt gut zu 9-H in 162, könnte aber ebenso auf 7-H der isomeren Verbindung 163 zurückgehen. Die Entscheidung zugunsten 162 lieferte das AB-System zweier Vinylprotonen bei τ 3.53 und 3.79 (J = 10.9 Hz); der A-Teil ist mit 7.2 Hz, der B-Teil mit 2.8 Hz zusätzlich aufgespalten. 4-H und 5-H von 162 bilden das AB-System mit cis-vinylischer Kopplung von 10.9 Hz, wobei 4-H dem Tieffeld-Teil zugeordnet wird, da die Kopplung von 7.2 Hz im 3a-H-Doppeldub-

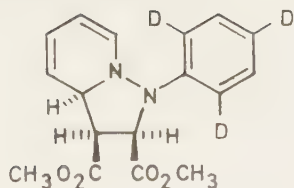


163

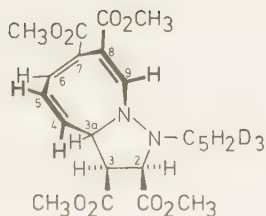
lett wiederkehrt. Die Ursache für die Tieffeld-Verschiebung von 3a-H (τ 4.86 in C_6D_6 und 4.33 in CDCl_3), verglichen mit 3a-H in 145 (τ 5.69, CDCl_3), ist unklar. Die Identifizierung des Kopplungspartners von 5-H ($J = 2.8$ Hz) bereitete Schwierigkeiten. Die Signalflächen ließen auf eine Verdeckung des gesuchten 6-H-Dubletts durch die $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$ -Protonen schließen.

Diese Annahme wurde durch das ^1H -NMR-Spektrum des 2,4,6-Tri-deuteriophenyl-Derivats 165 bestätigt. Abb. 25 zeigt einen gedehnten Ausschnitt aus dem 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 165. Die Sicherheit der Zuordnung des 4-Spin-Systems wird durch eine Computer-Simulation erhöht. Dabei wurden, um optimale Anpassung des berechneten Spektrums an das gemessene zu erzielen, zwei ^4J -Kopplungen ($J_{4,6}$ und $J_{3a,5}$) angenommen. Das beste Ergebnis erreichte man mit je -1.0 Hz, was jedoch kein Beleg für die Existenz dieser kleinen Wechselwirkungen sein soll.

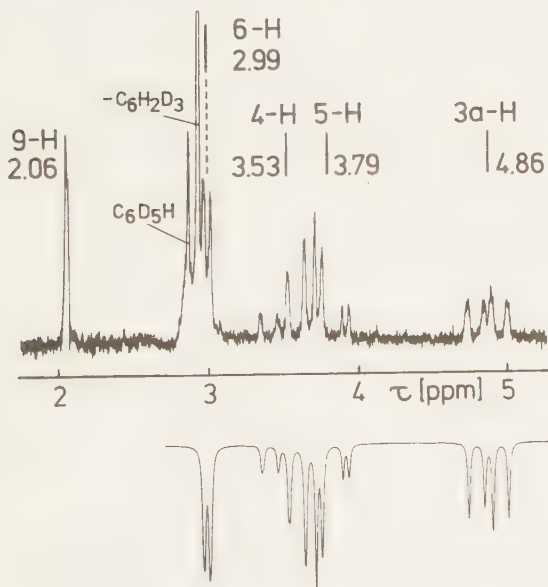
Die Zuordnung der vier Carbonester- OCH_3 -Signale von 162 bzw. 165 zum Substitutionsort ist schwierig, gelingt aber teilweise



164



165



Berechnete NMR-Daten

3-H	6.98
3a-H	4.86
4-H	3.53
5-H	3.79
6-H	2.99
$J_{3,3a}$	9.98 Hz
$J_{3a,4}$	7.19 Hz
$J_{4,5}$	10.89 Hz
$J_{5,6}$	2.80 Hz
$J_{4,6}$	-1.00 Hz
$J_{3a,5}$	-1.00 Hz

Abb. 25. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von 165 bei 60 MHz in C_6D_6 mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

durch Vergleich mit 145 und dem unter 11.5 beschriebenen Pyrazolo[3,2-a]azocin-Abkömmling 166. Bei letzterem treten die OCH_3 -Signale der 7- und 8-Carbonestergruppe in CDCl_3 bei τ 6.18 und

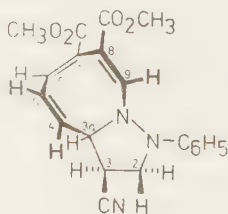
6.38 auf. Das Tieffeld- OCH_3 -Signal von 162 (τ 6.12, CDCl_3) geht vermutlich auf die im entschirmenden Anisotropie-Kegel der 4,5-Doppelbindung befindliche 3-Carbonestergruppe zurück.

	2- CO_2CH_3	3- CO_2CH_3	7-, 8- CO_2CH_3
<u>162</u>	6.30	6.12	6.18, 6.39
<u>166</u>	-	-	6.18, 6.39
<u>145</u>	6.28	6.41	- -

Zur Synthese von 165 ging man vom leicht zugänglichen 2,4,6-Trideuterio-phenylhydrazin aus, welches man wie das bekannte 2,4,6-Trideuterioanilin ⁷¹⁾ darstellte. Das nach Kap. 2.5 bereitete 1-(2,4,6-Trideuterio-anilino)pyridiniumchlorid setzte man mit Maleinsäure-dimethylester zu 164 um, dem Trideuteriophenyl-Abkömmling von 145. 165 war daraus analog 162 zugänglich.

11.5 Acrylnitril-Addukt 146

Die Reaktion von 146 mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester vollzog sich bei 0-25°C und lieferte ein 162 analoges, ring-erweitertes Produkt 166 zu 67 %.



166

Das ^1H -NMR-Spektrum von 166 in CDCl_3 verrät die strukturelle Ver-

wandtschaft mit 162, wie die folgende Gegenüberstellung der ^1H -NMR-Daten zeigt. Der größere τ -Wert des 3a-H-Doppeldoublets von 166 gegenüber dem von 162 ist wahrscheinlich eine Folge des schwächer entschirmenden Einflusses von trans-vic.-CN, verglichen mit trans-vic-CO₂CH₃ (Tab. 7).

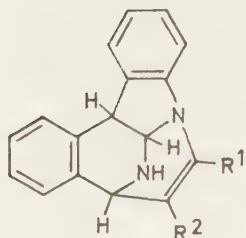
	3a-H	4-H	5-H	6-H	9-H	7-, 8-CO ₂ CH ₃
<u>166</u>	4.48	3.77	3.18	?	2.23	6.18 6.39
<u>162</u>	4.33	3.58	3.40	?	2.30	6.18 6.39

	J _{3,3a}	J _{3a,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
<u>166</u>	7.4	7.5	10.5	3.0
<u>162</u>	9.5	6.0	10.5	2.8

12. Sigmatrope [3,3]-Umlagerung von Primäraddukten des Isochinolinium-N-phenylimids

12.1 Alte und neue Befunde

Die meisten Primäraddukte des Isochinolinium-N-phenylimids (14) erleiden eine säurekatalysierte Gerüstumlagerung, für deren Ablauf DURST ¹⁹⁾ einen der FISCHERSchen Indolsynthese nahestehenden Mechanismus postulierte. Unter den von BAST ¹⁰⁾, DURST ¹⁹⁾ und LINDNER ²⁴⁾ untersuchten Umlagerungsprodukten 26, 167 und 168 nimmt dasjenige des Fumarsäure-dimethylester-Addukts 25 eine zentrale Stellung ein.



	R ¹	R ²
<u>167</u>	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
<u>168</u>	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅

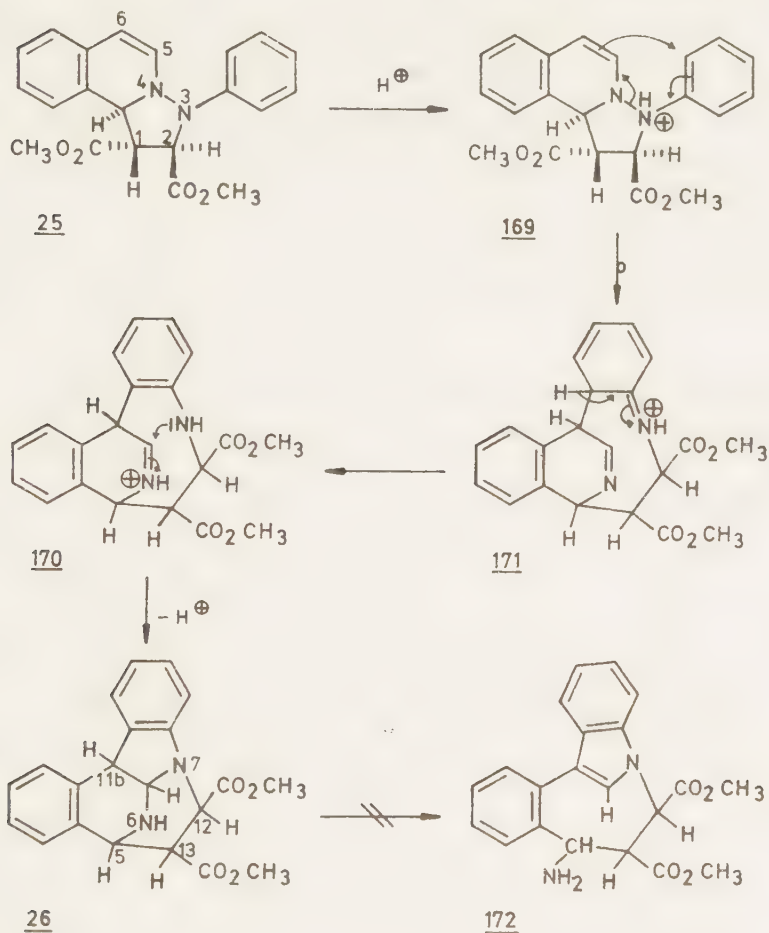
KARLE und FLIPPEN ²⁵⁾ sicherten durch eine Röntgenstrukturanalyse den Formelvorschlag 26, wodurch die von DURST formulierte Reaktionsfolge über 169 bis 171 glaubhaft wird.

Die Synthese von Indolen aus Phenylhydrazonen nach FISCHER ⁷²⁾ geht, wie zuerst ROBINSON und ROBINSON ⁷³⁾ vorschlugen, von einem Tautomeren des Hydrazons, der Enhydrazin-Form aus. Solche Vorstufen konnten im Gleichgewicht mit dem Hydrazon z.B. ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Daneben gibt es andere Hinweise für deren Beteiligung am Reaktionsgeschehen ⁷⁴⁾.

In Primäraddukten des Isochinolinium-N-phenylimids (14), z.B. 25, liegt das Enhydrazin-System bereits vor. Protonierung von 25 führt zu 169, bei dem es unter Spaltung der schwachen NN-Bindung (42 kcal/mol) zur Knüpfung einer neuen CC-Bindung zwischen C-6 und einer ortho-Position des 3-Phenylringes kommt.

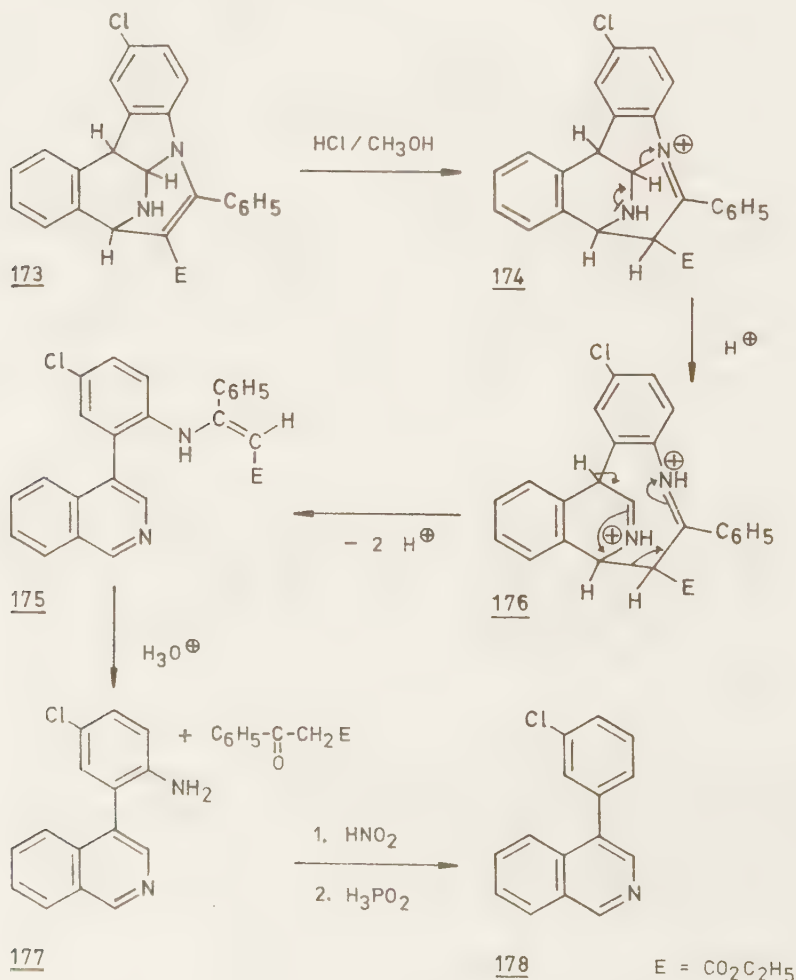
Diese beiden Schritte folgen dem Schema der ältesten bekannten Hydrazoumlagerung, der Benzidin-Umlagerung ⁷⁵⁾, die als säurekatalysierte, intra-molekulare aromatische Substitution aufzufassen ist. Die Verwandtschaft mit der ortho-CLAISEN-Umlagerung

lagerung tritt zutage, wenn man sich vorstellt, daß das protonierte Enhydrazin 169 die Rolle der Allyloxy-Funktion in Phenolallylethern übernimmt und 171 der Dienon-Zwischenstufe entspricht.



Rearomatisierung von 171 führt zu 170, welches durch Angriff des Anilin-Stickstoffs auf die elektrophile Iminium-Funktion den Ring zu 26 schließt.

Bei der Indol-Synthese nach FISCHER folgt auf dieser Stufe eine Abspaltung von Ammoniak unter Ausbildung des Heteroaromaten, was im vorliegenden Fall aus sterischen Gründen ungünstig ist; der entstehende 9-gliedrige Ring 172 enthält das gespannte cis, trans-Cycloocta-1,3-dien-System. Unter 12.2.7 wird eine Reaktion beschrieben, bei der dieser 9-gliedrige Ring geöffnet wird; β -Eliminierung zum Indolkörper fand unter den herrschenden Reaktionsbedingungen nicht statt.



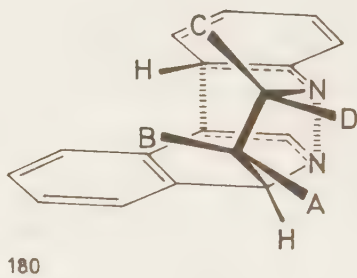
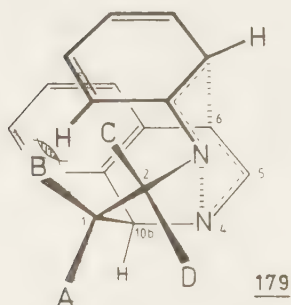
Wie kann man zeigen, daß die o-Stellung des Anilino-Restes von 25 in die Hydrazoumlagerung einbezogen wird ? BAST ¹⁰⁾ setzte Isochinolinium-N-(p-chlorphenyl)imid (16) mit Phenylpropionlsäuremethylester um, wobei unmittelbar das Umlagerungsprodukt 173 entstand, dessen Konstitution von DURST ¹⁹⁾ erkannt wurde. Aus 173 erhielt BAST mit Salzsäure in Methanol das 4-(2-Amino-5-chlorphenyl)isochinolin (177) neben Benzoylessigester. LINDNER ²⁴⁾ desaminierte 177 und bereitete 178 unabhängig. Aus der p-Beziehung von Cl und N im 1,3-Dipol 16 und der m-Stellung des Chlor in 178 folgt indirekt, daß die Hydrazoumlagerung die o-Stellung des wandernden Phenylrestes einbezog.

Die Hydrazoumlagerung wird in der Geschwindigkeit stark durch die Natur des ehemaligen Dipolarophils beeinflusst. Bei 14-Addukten mit acetylenischen Dipolarophilen erfolgt die Isomerisierung so rasch, daß stets umgelagerte Produkte, z.B. 167 oder 168 isoliert wurden.

Die meisten Primäraddukte von 14 mit olefinischen Dipolarophilen wurden unter Protonenkatalyse umgelagert. Als besonders vorteilhaft erwies sich dabei Pikrinsäure in siedendem Methanol ¹⁹⁾, wobei das basische Produkt als Pikrat ausfiel und so Folgereaktionen entzogen wurde.

Im Rahmen der eigenen Studien fiel auf, daß der Stammkörper 49 und dessen Abkömmlinge mit bezüglich 10b-II cis-ständigen 1-Substituenten (z.B. 55, 69 und 73) bereits bei Raumtemperatur ohne Säurezugabe umlagern, während die Isomeren mit trans-1-Substituenten nur mit methanolischer Pikrinsäure in der Siedehitze isomerisiert werden konnten. Lediglich das Chlorfumarsäure-di-

methylester-Addukt 116 mit seinen beiden 1-Substituenten ist resistent gegen Pikrinsäure in Methanol ²⁴⁾ und das Maleinsäuredimethylester-Addukt 54 geht mit Säuren eine andersartige Reaktion ein (Kap. 13).



Vermutlich sind sterische Faktoren für die beobachteten Phänomene verantwortlich. Im Übergangszustand der electrocyclischen Reaktion verfügt der 6-gliedrige, die beiden N-Atome besitzende Quasi-Ring über eine Sessel- oder Wannen-Konformation entsprechend 179 und 180. Wenn man die Sesselform 179 für bevorzugt hält, würde dies zu einer sterischen Hinderung von Substituenten in Stellung 1-B - dies ist die trans-Stellung zu 10b-H - mit der zweiten o-Position des Anilinoestes und dem Benzteil des 1,2-Dihydroisochinolin-Systems führen.

Substituenten in 1-A-Stellung beeinflussen in diesem Bild den Übergangszustand nicht, was die erwähnte hohe Umlagerungsgeschwindigkeit von 49, 55, 69 und 73 erklären könnte.

Es sei betont, daß die für eine mögliche Bevorzugung von 179 angenommenen Effekte (sekundäre Wechselwirkungen) klein sind. Man weis, daß bei 1,5-Hexadienen die sigmatrope [3,3]-Umlage-

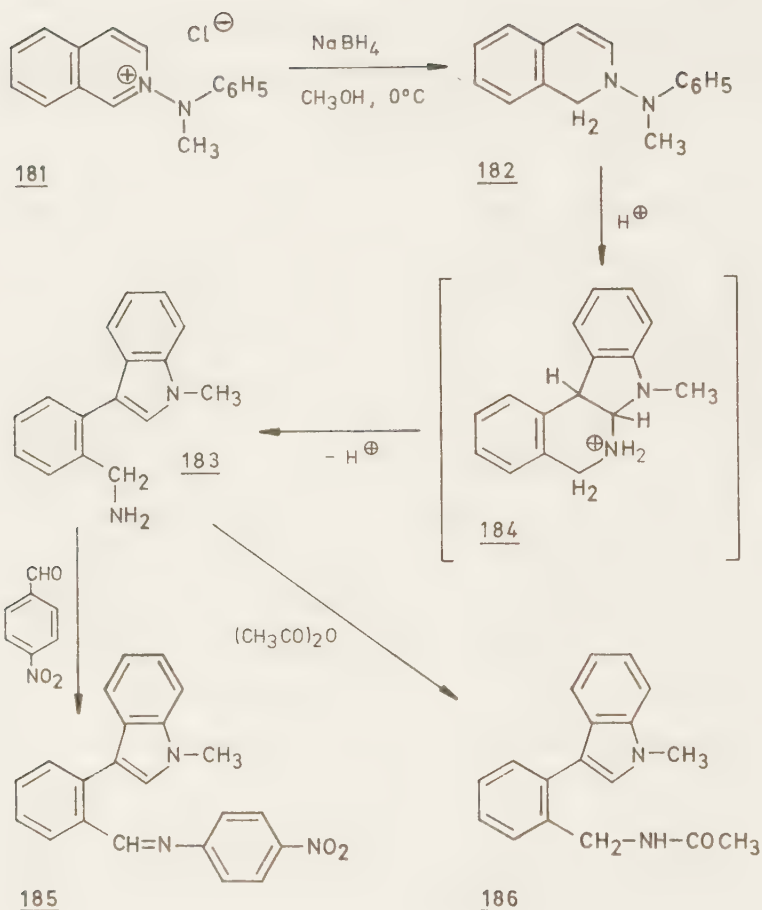
rung (COPE-Umlagerung) leichter über den sesselförmigen Übergangszustand verläuft; erzwingen sterische oder energetische Faktoren einen wannenförmigen Übergangszustand, geht die Umlagerung ohne Schwierigkeiten vonstatten ⁷⁶⁾.

12.1.1 2-(N-Methylanilino)-1,2-dihydroisochinolin als Modell

Die Titelverbindung besitzt die für Primäraddukte des 1,3-Dipols 14 typische Enhydrazin-Gruppe und diente als Modell zur Prüfung des Ablaufs der säurekatalysierten Hydrazoumlagerung. Hier sollte die abschließende Eliminierung unter Bildung eines Indols stattfinden, da sie nicht durch Spannungsgründe verhindert ist. LINDNER ²⁴⁾ reduzierte das bekannte 2-(N-Methylanilino)isochinoliniumchlorid (181) ¹⁶⁾ mit Natriumborhydrid zu 182, das sich als thermisch labil erwies und langsam in Isochinolin und N-Methylanilin zerfiel. Frisch dargestelltes 182 ließ sich in Methanol mit Pikrinsäure (65°C) in eine Verbindung überführen, deren spektroskopische Daten mit dem Formelvorschlag 183 im Einklang stehen.

Der Übergang von 184 in 183 entspricht dem letzten Schritt bei der Indolsynthese nach FISCHER, der Abspaltung von Ammoniak. Auch bei 184 vollzieht sich diese β -Eliminierung noch intramolekular, wird aber nicht wie in 26 blockiert.

Durch ergänzende Experimente versuchte ich, letzte Bedenken an der Struktur 183 zu zerstreuen. Das IR-Spektrum einer verdünnten Lösung in Tetrachlorkohlenstoff zeigt bei 3390 und 3440 cm^{-1} zwei für primäre Amine typische Absorptionen unterschiedlicher Intensität.



Durch Überführung von **183** in das ^1H -NMR-spektroskopisch charakterisierte Azomethin **185** gelang es, die primäre Aminfunktion chemisch zu belegen. Das UV-Spektrum des gelben **185** ließ sich durch Überlagerung der darin enthaltenen chromophoren Systeme von 1-Methyl-3-phenylindol und p-Nitrobenzyliden-N-methylamin annähern (vgl. Abb. 26).

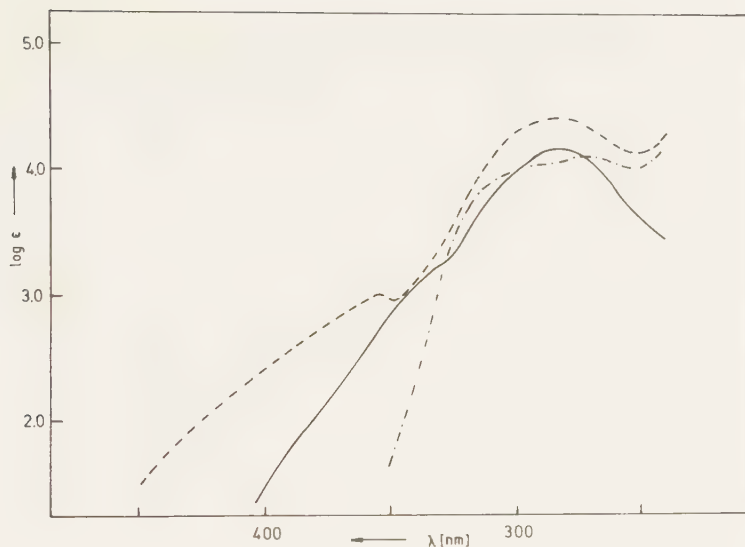


Abb. 26. Lichtabsorptionen von 185 (---), 1-Methyl-3-phenylindol (-.-.-) und p-Nitrobenzyliden-N-methylamin (—) in Chloroform

Mit Acetanhydrid erhält man ein Monoacetyl-Derivat, dessen ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) mit 186 in Einklang steht. Das in 2-Stellung des Indolteils befindliche Proton hebt sich als Singulett bei τ 3.00 von den anderen aromatischen Wasserstoffen ab. Infolge herabgesetzter Austauschgeschwindigkeit der NH-Protonen kommt es zur Kopplung mit den benachbarten Benzylprotonen (τ 5.58); $J = 5.0$ Hz entspricht Literaturangaben ⁶²⁾ für eine solche Kopplung. H/D-Austausch mit D_2O bringt das breite NH-Signal bei τ 4.03 zum Verschwinden und führt zu einem Singulett für die Benzylwasserstoffe.

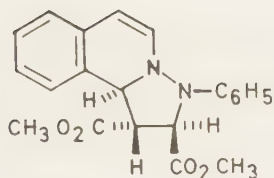
12.2 Primäraddukte olefinischer Dipolarophile

1.2.1 Fumarsäure-dimethylester-Addukt

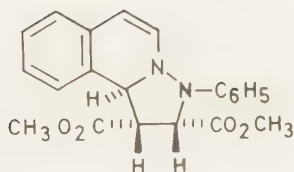
Das aus 25 zugängliche, umgelagerte Fumarsäure-dimethylester-Addukt 26 diente als Schlüsselverbindung der Strukturaufklärung, worauf ich bereits unter 3.2.1 einging. Schwer voraussagbar war die Wannenkonformation des gesättigten 6-Ringes im kristallinen 26, die durch Röntgenstrukturanalyse gesichert wurde. In der Sesselkonformation würden die beiden Estergruppen die ungünstige Diaxialstellung in den Positionen 12 und 13 einnehmen.

Von den Umformungen, die DURST ¹⁹⁾ und LINDNER ²⁴⁾ an den funktionellen Gruppen von 26 vornahmen, sei hier nur eine erwähnt, die für die Diskussion der Konformationen des Hydropyrimidin-Ringes in den Produkten der Hydrazoumlagerung von Bedeutung ist. DURST ¹⁹⁾ überführte 26 durch Behandlung mit Natriummethanolat in ein Isomeres 188, welches LINDER ²⁴⁾ mit dem Umlagerungsprodukt des labilen Maleinsäure-dimethylester-Addukts 55 identifizierte. Auch unter sauren Bedingungen erfolgte die Inversion an C-12 ²⁴⁾. Die Behandlung von 26 und 188 mit siedender Ameisensäure lieferte ein und dasselbe N-Formyl-Derivat 189, das sich von 188 ableitet. Erst die schonende Formylierung mit Essigsäure/Ameisensäure-Anhydrid (gemischtes Anhydrid) überführte 26 in eine N-Formylverbindung 189 ohne konfigurative Änderung an C-12.

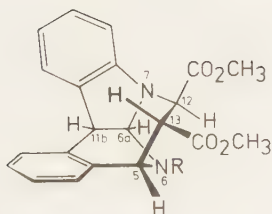
Es ist ungewöhnlich, daß ein trans-Dicarbonester vollständig in einen cis-Dicarbonester übergeht, einem thermodynamischen Gefälle entsprechend. Vermutlich ist mit der Konfigurationsumkehr



25

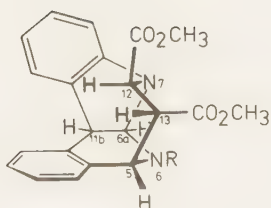


55



26 R = H

187 R = CHO



188 R = H

189 R = CHO

an C-12 ein Übergang von der Wannen- zur Sesselkonformation des gesättigten 6-Ringes verbunden; die 12-Estergruppe steht nunmehr äquatorial am Sessel. Zu den auffälligsten $^1\text{H-NMR}$ -Unterschieden gehört eine Änderung des $J_{12,13}$ -Wertes von 12.0 Hz bei 26 auf 5.0 Hz bei 188. Am Molekülmodell schätzt man einen diedrischen Winkel zwischen 12-H und 13-H von 180° für 26 und 60° für 188 ab. Die Regel von KARPLUS⁷⁷⁾ läßt eine Verminderung von $J_{12,13}$ beim Übergang 26 $\rightarrow$ 188 erwarten.

12.2.2 Ethylen-Addukt

Unter 3.2.13 wurde bereits auf die Umlagerungsneigung von gelöstem 49 hingewiesen. Bewahrt man 49 in säurefreiem CDCl_3 48

Stunden bei Raumtemperatur auf, belegt das ^1H -NMR-Spektrum die vollständige Umlagerung zu einer Verbindung, für die ich aufgrund der NMR-Daten die Struktur 190 vorschlage. Zu 91 % wurde nicht kristallines 190 isoliert.

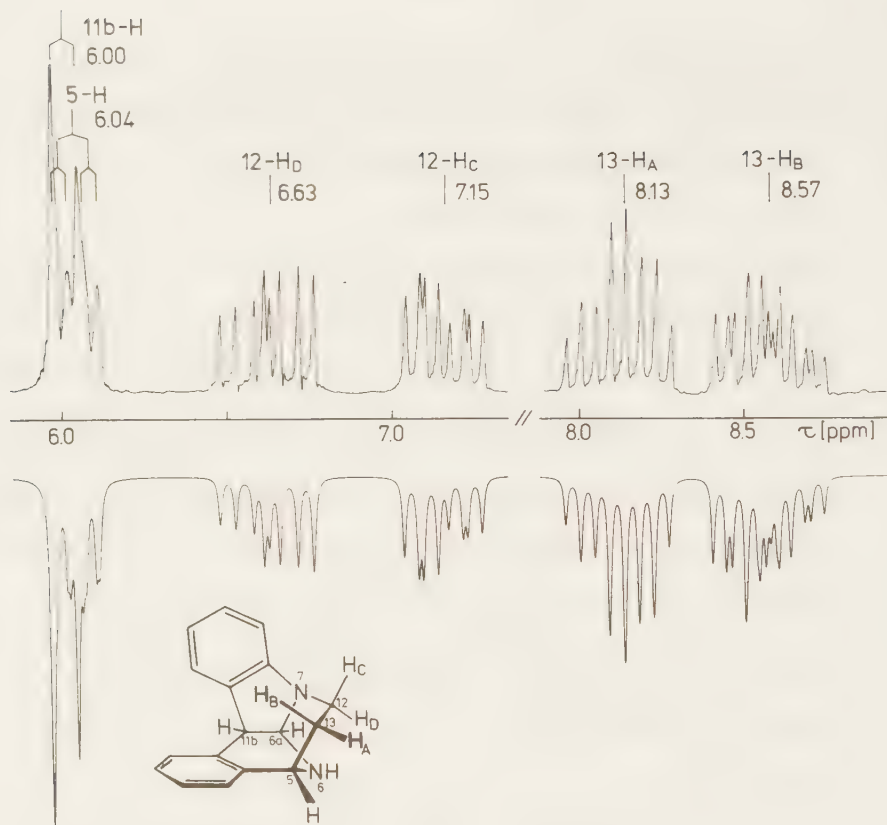
In 190 liegt der Grundkörper der Produkte der Hydrazoumlagerung vor. Das starre, pentacyclische System bietet nur wenig konformative Freiheit; Wannen- und Sesselform des Hydromyrimidin-Ringes bieten die bedeutendste Konformationsänderung. Man darf damit rechnen, daß das Substitutionsmuster an C-12 und C-13 eine Bevorzugung von Wanne oder Sessel auslöst, wie oben schon für 26 und 188 dargetan wurde.

Die NMR-Spektroskopie ermöglicht eine Konformationsanalyse von Cyclohexan-Derivaten. Aus τ -Werten und Bandenbreiten kann festgestellt werden, ob ein Proton axial oder äquatorial ist ⁷⁸⁾. Die Bandenbreite entspricht dem Abstand zwischen den äußersten Linien eines Proton-Signals und ist die Summe der beteiligten Kopplungskonstanten. Die vic.-Kopplung zwischen axialen Wasserstoffen (J_{aa}) ist in der Regel 2- bis 3-mal so groß wie die Kopplung J_{ae} . Etwas kleiner ist die vic. Kopplung zwischen äquatorialen Protonen. Folglich ist die Bandenbreite des Signals eines äquatorialen Protons kleiner als die eines axialen ⁷⁸⁾. KARPULS ⁷⁷⁾ leitete daraus die als KARPLUS-Regel bekannte Abhängigkeit der vic. Kopplungskonstanten vom Diederwinkel ab. Daneben bestimmen noch andere Faktoren, wie z.B. die Elektronegativität von Substituenten oder Heteroatomen, die Größe eines J-Wertes, weshalb große Abweichungen von der KARPLUS-Beziehung auftreten können ⁶²⁾.

Die Kopplungskonstanten wurden bei den hier untersuchten Systemen zunächst versuchsweise für die Strukturermittlung herangezogen; das Ergebnis überprüfte ich dann mit Hilfe der aussagekräftigeren chemischen Verschiebungen.

Abb. 27 zeigt gedehnte Ausschnitte aus dem 100 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 19o in CDCl_3 . Ein breites 1H -Singulett bei τ 7.59 verschwindet beim Schütteln der Probe mit Deuteriumoxid und belegt damit die NH-Funktion. Besonders vorteilhaft für die Interpretation wirkt sich das weitgehende Fehlen von Signalüberlappungen aus. Obwohl sämtliche Kopplungen ablesbar waren, wurde zur Überprüfung eine Computer-Simulation durchgeführt; die Fehler, die bei der Auswertung nach erster Ordnung entstehen, machen τ - und J-Werte zu "scheinbaren". Infolge hinreichend großer Verschiebungsunterschiede der einzelnen Ringprotonen stimmten die abgelesenen Parameter sehr gut mit den berechneten überein.

Die fünf Protonen des Hydropyrimidin-Ringes lassen eine sichere Zuordnung zu. Die stark aufgespaltene Gruppierung bei höchstem Feld (τ 8.13, 8.57) weist man 13-H_2 zu, während 12-H_2 infolge Entschirmung durch die benachbarte N-Funktion tieffeldverschoben bei τ 6.63 und 7.15 auftritt. Wie erwartet findet man für 13-H_2 infolge eines weiteren Kopplungspartners (5-H) eine größere Signalaufspaltung. Das 5-H-Doppeldublett bei τ 6.04, als Benzylamin-Proton zusätzlich entschirmt, ist wegen Signalüberlappung mit 11b-H schlecht zu erkennen. Der J-Wert des überlagerten 11b-H-Dubletts (7.5 Hz) kehrt im Signal des 6a-H (Aminal-Proton) bei τ 4.90 wieder. Durch Rekonstruktion des darunterliegenden 5-H-Doppeldubletts kann man zwei J-Werte ermitteln (4.0 Hz und 9.0 Hz), die in den Multipletts der 13-H_2 wiederkehren.

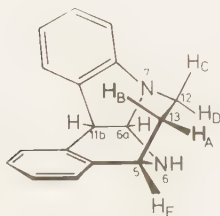


Berechnete NMR-Daten

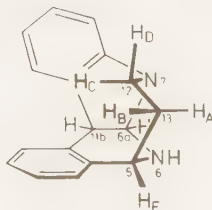
5-H	6.04	$J_{6a,11b}$	7.70 Hz	$J_{A,D}$	4.69 Hz
6a-H	4.90	$J_{5,6a}$	1.00 Hz	$J_{B,C}$	5.87 Hz
11b-H	6.00	$J_{5,A}$	9.01 Hz	$J_{B,D}$	10.44 Hz
12-H _C	7.15	$J_{5,B}$	3.96 Hz	$J_{C,D}$	-13.50 Hz
12-H _D	6.63	$J_{A,C}$	4.46 Hz	$J_{A,B}$	-13.60 Hz
13-H _A	8.13				
13-H _B	8.57				

Abb. 27. ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitte) von 190 bei 100 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

Kann man aus den ^1H -NMR-Daten eine Vorzugskonformation des gesättigten 6-Ringes erschließen? Eine Wannenkonformation entsprechend 19o steht besser mit dem ^1H -NMR-Befund in Einklang als die Sesselform 19oa. Von den beiden Multipletts der 12-H_2 legt die größere Bandenbreite des Tieffeld-Signals bei τ 6.63 die Zuordnung zu einem axialen Proton nahe ($J_{\text{aa}} = 10.4$ Hz). Dieses könnte 12-H_D in 19o sein, wobei die Entschirmung, verglichen mit 12-H_C bei τ 7.15, vermutlich Folge eines Anisotropie-Effektes des Stickstoffs in 6-Stellung ist. Die Sesselform 19oa erscheint weniger sinnvoll, da dort das axiale 12-H_C dem abschirmenden Einfluß zweier Benzolringe ausgesetzt ist und bei höherem Feld als das äquatoriale 12-H_D erscheinen sollte. In dem 5-H-Doppeldublett bei τ 6.04 findet man Kopplungen mit 4.0 Hz und 9.0 Hz. Der große J-Wert kehrt in dem Multiplett bei τ 8.13 wieder und soll der Diäquatorial-Kopplung mit 13-H_A in 19o zugeordnet werden.



19o



19oa

Wie für die Wannenkonformation 19o erwartet, findet man für 13-H_A mit τ 8.13 einen kleineren Wert als für 13-H_B (8.57); 13-H_B ist nämlich in 19o den Abschirmkegeln beider Benzolringe ausgesetzt.

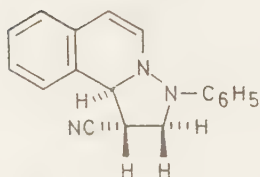
In diesem Zusammenhang ist ein Vergleich der τ -Werte aller aliphatischen Protonen von 49 und 19o interessant:

	H _A	H _B	H _C	H _D	H _E
<u>49</u>	7.93	7.64	6.66	6.85	5.95
<u>190</u>	8.13	8.57	7.15	6.63	6.04
$\Delta\tau$	0.20	0.93	0.49	0.22	0.09

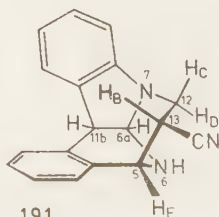
Die größte Änderung tritt bei H_B auf, welches in 190 bei wesentlich höherem Feld als in 49 erscheint. Möglicherweise spiegelt sich darin der abschirmende Effekt der aromatischen Reste im Grundgerüst von 190 wider.

12.2.3 Acrylnitril-Addukt 73

Die pikrinsäure-katalysierte Umlagerung des öligen 73 ergab 85 % eines kristallinen, farblosen Produktes, für das ich aufgrund der ¹H-NMR-Daten die Struktur 191 vorschlage. Die IR-Bande bei 3340 cm⁻¹ zeigt NH an.



73



191

Die geringe Löslichkeit von 191 in CDCl₃ machte es erforderlich, das ¹H-NMR-Spektrum bei 60 °C zu registrieren. Abb. 28 zeigt einen Ausschnitt aus dem Spektrum einer Probe, die zuvor mit D₂O geschüttelt worden war, um eine Signalüberlappung des NH bei

kehrt $J = 7.8$ Hz wieder. Worauf geht die Feinaufspaltung von 6a-H zurück ? Am Beispiel des weiter unten beschriebenen 197 (vgl. S. 181/182) wurde durch ein Doppelresonanz-Experiment nachgewiesen, daß es sich um eine ^4J -Kopplung von 5-H mit 6a-H handelt. ^4J -Werte beobachtet man in gesättigten Verbindungen bevorzugt bei planer W-Anordnung. Bei starren, nicht sehr gespannten Systemen liegen die Werte bei 1-2 Hz ^{62,79}).

Im Stammkörper 190 und allen Abkömmlingen sind 5-H und 6a-H Teil einer W-Struktur, deren zentrale Position mit einem Heteroatom besetzt ist. Bei manchen Verbindungen, z.B. 26 oder 190, ist die W-Kopplung so klein, daß man lediglich Signalverbreiterung beobachtet.

Im 5-H-Signal von 191 bei τ 5.73, das teilweise durch das 11b-H-Signal verdeckt ist, findet man die Fernkopplung von 1.3 Hz wieder. Der kleinere τ -Wert - verglichen mit 190 (6.04) - leuchtet ein, da 5-H in 191 dem abschirmenden Einfluß der benachbarten Nitrilgruppe ausgesetzt ist.

Der τ -Wert und die hohe Multiplizität des bei höchstem Feld befindlichen Multipletts (τ 7.41) entsprechen der Erwartung für 13-H. Die geminalen 12-Protonen bilden ein nicht mehr nach erster Ordnung auflösbares, durch 13-H mit 11.1 Hz und 5.2 Hz aufgespaltenes AB-System ($J_{\text{gem.}} = -13.3$ Hz).

	H_B	H_C	H_D	H_E
<u>73</u>	6.56	6.31	6.45	5.71
<u>191</u>	7.41	6.56	6.43	5.73
$\Delta\tau$	0.85	0.25	0.02	0.02

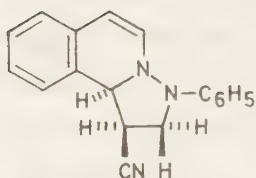
Einen ersten Hinweis auf die Konfiguration bezüglich der CN-Gruppe erhält man durch Vergleich der τ -Werte der umgelagerten Verbindung mit denen des zugrundeliegenden Primäradduktes 73. Ähnlich wie bei der Gegenüberstellung der τ -Werte von 49 und 190 auf S. 170 findet man ein großes $\Delta\tau$ für H_B , was für eine Wannenkonformation sprechen könnte. $13-H_B$ unterliegt in 191 dem abschirmenden Einfluß der Benzolkerne; die Entschirmung durch $13-CN$ ist in 73 und 191 vorhanden und tritt erst beim Vergleich mit 49/190 zutage. Ein weiteres Argument für die Wanne in 191 besteht im kleinen $\Delta\tau$ der geminalen 12 -Protonen. In einer Sesselkonformation sollte $12-H_C$ infolge Abschirmung durch die Phenylringe bei höherem Feld erscheinen als $12-H_D$ (vergl. Formel 190a).

Wie wurde zwischen $12-H_C$ und $12-H_D$ von 191 unterschieden ? $13-H$ betätigt zwei Kopplungen zu der benachbarten $12-H_2$ -Gruppe mit 11.1 Hz und 5.2 Hz. Der große J-Wert kehrt im Tieffeld-Teil des $12-H_2$ -Multipletts wieder und geht wahrscheinlich auf eine Kopplung mit dem trans-axialen $12-H_D$ zurück.

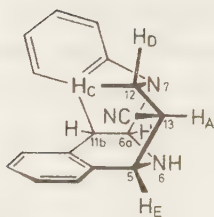
12.2.4 Acrylnitril-Addukt 72

Die Titelverbindung wurde analog 73 unter Säurekatalyse zu einer farblosen, kristallinen Substanz umgelagert (77 %), für die Struktur 192 vorgeschlagen sei.

Die Richtigkeit der weitgehend ohne Berechnung bestimmbareren ^1H -NMR-Parameter ($CDCl_3$) wurde durch eine Simulation des 6-Spin-Systems bestätigt (Abb. 29). Die Signalgruppen des $6a-H$, $11b-H$



72



192

und 5-H von 192 lassen sich aufgrund ihrer Dublett-Natur und durch Vergleich mit den entsprechenden τ -Werten des Isomeren 191 problemlos zuordnen.

Der signalreiche Bereich von τ 6.1 - 7.5 lässt sich durch Auswertung der Flächenverhältnisse in drei Gruppen zu je einem Proton unterteilen. Das bei τ 6.78 befindliche Signal zeigt die größte Multiplizität und wurde 13-H zugewiesen, da dieses Proton die größte Anzahl koppelnder Partner besitzt. Nimmt man an, daß die verbleibenden Signale bei τ 6.39 und 7.17 auf 12-H₂ zurückgehen, erhebt sich die Frage nach der Ursache für den großen $\Delta\tau$ -Wert von 0.78 ppm. Die Feinstruktur des bei tiefem Feld befindlichen Doppeldubletts (τ 6.39) wirft ein weiteres Problem auf.

Die Formel 192 mit Sesselkonformation des Hydropyrimidin-Ringes wird allen Details des Spektrums am besten gerecht. Der große Verschiebungsunterschied der geminalen 12-Protonen wird verständlich, wenn man annimmt, daß das axiale 12-H_C infolge Abschirmung durch die Phenylringe zu hohem Feld verschoben wird (τ 7.17). Dieser Effekt kompensiert den entschirmenden Einfluß

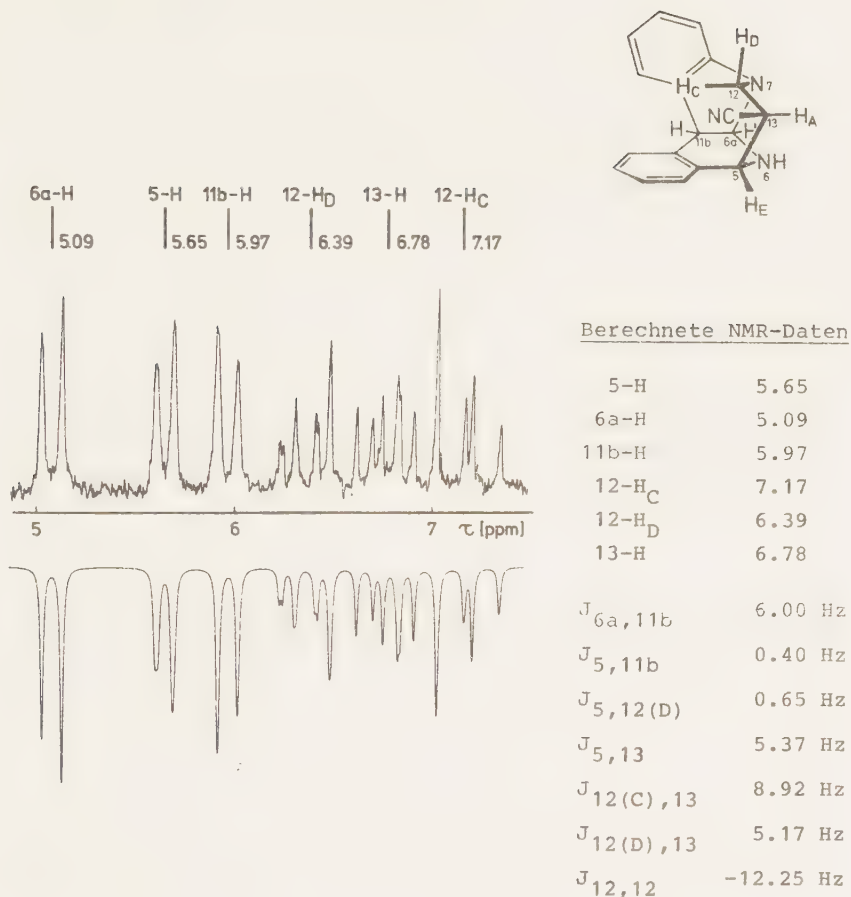


Abb. 29. ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von 192 bei 60 MHz in CDCl_3 (60°C) mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

der vic. CN-Gruppe, so daß 12-H_C in 192 nahezu den gleichen τ -Wert aufweist, wie im Stammkörper 190 (τ 7.15). Die Annahme, daß 12-H_C ein axiales Proton ist, wird durch die große vic.-Kopplung mit 13-H ($J = 8.9$ Hz) gestützt.

Worauf geht die Feinstruktur des 12-H_D -Doppeldoublets zurück? Die Bindungsanordnung der äquatorialen Protonen 12-H_D und 5-H in 192 entspricht einer W-Anordnung und läßt eine Spin-Spin-Wechselwirkung dieser Protonen vernünftig erscheinen. Die beste Übereinstimmung von berechnetem und experimentellem Spektrum erzielte man mit $^4J = 0.65 \text{ Hz}$.

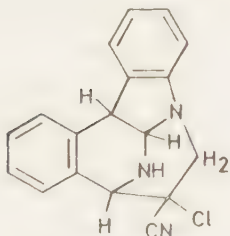
Abschließend sollen noch die τ -Werte der gesättigten Protonen in 191 und 192 verglichen werden. In den großen $\Delta\tau$ -Werten spiegeln sich die unterschiedlichen Konfigurationen und Konformationen der beiden Isomeren; durch den abschirmenden Einfluß der Benzolkerne werden das 13-H in 191 und in 192 das 12-H_C zu hohem Feld verschoben.

	13-H	12-H _C	12-H _D	5-H	6a-H	11b-H
<u>191</u>	7.41	6.56	6.43	5.73	4.78	5.83
<u>192</u>	6.78	7.17	6.39	5.65	5.09	5.97
$\Delta\tau$	0.63	0.61	0.04	0.08	0.31	0.14

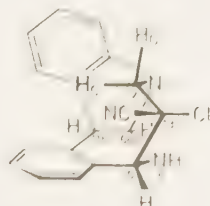
Die bei der Berechnung des ^1H -NMR-Spektrums von 192 versuchsweise angenommene Homoallylkopplung von 5-H mit 11b-H (0.4 Hz) ist unsicher; sie wurde aufgrund der Signalverbreiterung des 11b-H -Doublets angenommen. Im Gegensatz zu der ^4J -Kopplung von 5-H mit 12-H_D (0.65 Hz) beeinflusste die willkürliche Homoallylkopplung den spektralen Habitus nur geringfügig.

12.2.5 2-Chloracrylnitril-Addukt 62

Das Primäraddukt 62 wurde unter Pikrinsäure-Einwirkung zu 193 umgelagert. Die NH-Bande trat im IR-Spektrum bei 3350 cm^{-1} auf und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CDCl_3) fand man ein Singulett bei τ 6.83, welches mit Deuteriumoxid verschwand.



193



193 a

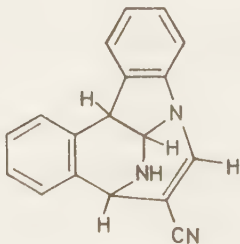
Das AB-System im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei τ 4.94 und 5.89 mit $J = 7.0\text{ Hz}$ wird 6a-H und 11b-H zugeordnet. 6-H (Singulett, τ 5.57) zeigt eine Feinaufspaltung von etwa 1.5 Hz.

Das Erscheinungsbild der 12-Protonen steht dem Λ_2 -Fall nahe; τ 6.29 und 6.38 mit $J_{\text{gem.}} = -14.0\text{ Hz}$ kann dem 60 MHz-Spektrum - wenn auch nicht mit letzter Sicherheit - entnommen werden. Lösungsmittelwechsel (C_6D_6) führte zu keiner Änderung des spektralen Habitus. Der wesentlichste Unterschied der Spektren in beiden Solvenzien besteht darin, daß 6a-H (τ 5.27; $J = 7.0\text{ Hz}$) und 5-H (τ 5.83) in C_6D_6 verbreitert auftreten und daß das AB-Spektrum der fast isochronen 12- H_2 bei τ 6.60 unsymmetrisch ist; der Hochfeldteil weist bezüglich der äußersten, kleinen Satelliten-Signale deutliche Feinstruktur auf, was eine strukturelle Aussage nahelegt. So könnte eine ^4J -Kopplung (0.5-1.0 Hz)

von 5-H mit 12-H_D (W-Struktur!) in der Sesselkonformation 193a für die Feinaufspaltung verantwortlich sein. Warum liegt 12-H_C in 193a nicht bei so hohem Feld wie in der Sesselkonformation von 192 (τ 7.17) ? Die starke entschirmende Wirkung des trans-vic.-Cl verschiebt $\tau(12-H_C)$ nach 6.38.

Das breite 5-H-Singulett (τ 5.83) ist nicht aufgelöst; vermutlich tragen das Kernquadrupolmoment des benachbarten Stickstoffs und die Kopplung mit 6a-H zur Signalverbreiterung bei.

Ziel der Darstellung von 193 war es, dieses durch Abspaltung von Chlorwasserstoff in ein formales, umgelagertes Propiolsäurenitril-Addukt 194 zu überführen. In Kap. 4 wurde erwähnt, daß die Primäraddukte 90 acetylenischer Dipolarophile nicht isolierbar sind, wohl dagegen kurzfristig im ¹H-NMR-Spektrum sichtbar sind. Die Hydrazoumlagerung ist bei 90 besonders rasch. Es galt, die Addukte olefinischer Dipolarophile auf der Stufe der Umlagerungsprodukte mit denen acetylenischer Dipolarophile zu verknüpfen. Auf diese Weise würde die konstitutionelle Verwandtschaft der beiden Reihen belegt.

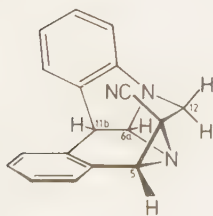


194

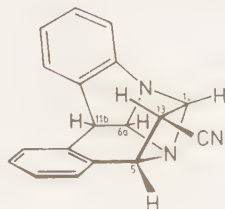
Entsprechende Versuche wurden von LINDNER ²⁴⁾ am Beispiel des Chlorfumarsäure-dimethylester-Adduktes 116 durchgeführt, scheiterten aber daran, daß 116 die Umlagerung nicht einging. Behandlung von 116 mit Natrium-methanolat führte - vermutlich über eine Zwischenstufe vom Typ 90 - zu 167.

Die Chlorwasserstoff-Eliminierung aus 193 gelang mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen (DBU) in siedendem Benzol und lieferte 36 % des Enamin- β -nitrils 194. Die Struktur wird durch Vergleich der ¹H-NMR-Daten mit denen anderer acetylenischer Addukte in Kap. 12.3 erhärtet. Das Vinylproton 12-H ist wegen Überlappung mit den Ar-H nicht sichtbar.

Im IR-Spektrum findet man die Valenzschwingung des α,β -ungesättigten Nitrils bei 2200 cm^{-1} und eine scharfe Bande von nicht-assoziierten NH bei 3330 cm^{-1} .



195



196

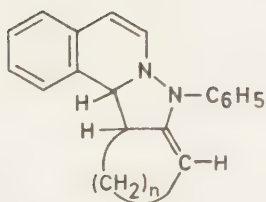
Bei der Reaktion von 193 mit DBU isolierte ich ein strukturell ungeklärtes Isomeres von 194 zu 14 % als Nebenprodukt. Anhand der IR- und ¹H-NMR-Spektren kann eine NH-Funktion ausgeschlossen werden. Die infrarote CN-Bande tritt bei 2240 cm^{-1} auf, also im Bereich nicht-konjugierter Nitrile. Das ¹H-NMR-Spektrum wurde

in mehreren Solvenzien aufgenommen und läßt zwei AB-Systeme erkennen, die mit 6.0 Hz und 9.6 Hz aufgespalten sind. Daneben findet man ein scharfes, auf ein einzelnes Proton zurückgehendes Singulett. Versuchsweise seien die Strukturen 195 und 196 vorgeschlagen, die beide den spektralen Befunden gerecht werden. Das Azetidin-System von 196 würde aus 194 durch Anlagerung der NH-Funktion an die elektrophile Doppelbindung hervorgehen, während im Aziridin 195 ein Produkt intramolekularer N-Alkylierung von 193 vorliegt.

Vergleich der ^1H -NMR-Daten (CDCl_3) von 195 bzw. 196 und denen von 191 stützt den Vorschlag 196. In beiden Fällen findet man für 13-H große $\Delta\tau$ -Werte infolge Abschirmung dieses Protons durch die Benzolringe (τ 7.32 bei 196 und 7.41 bei 191). 13-H sollte jedoch Formel 196 zufolge als Doppeldublett in Erscheinung treten. Aufgrund der im Spektrum beobachteten Multiplizität (Dublett, $J = 9.6$ Hz) wurde angenommen, daß eine der Kopplungen gleich Null ist. Modellbetrachtungen legen $J_{12,13} \approx 0$ nahe, da der Diederwinkel bei 90° liegt. Dieses Problem tritt, wenn man 195 betrachtet, nicht auf. Die Stärke dieser Struktur liegt darin, daß man das bei τ 6.18 beobachtete Singulett zwanglos 5-H in 195 zuordnen kann (5.73 in 191).

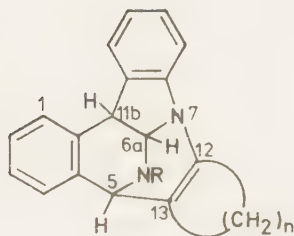
12.2.6 Umlagerung des Morpholinocyclohexen- und Morpholinocyclohepten-Addukts

Die Umsetzung von 14 mit Morpholinocyclohexen führte zu einem Produktgemisch, das aus nicht isoliertem Dien-hydrazin 83 und wenig einer hochschmelzenden Substanz (12 %) bestand (vgl. Kap. 3.3.3).



83 $n = 3$

85 $n = 4$



197 $n = 4, R = H$

198 $n = 4, R = COCH_3$

199 $n = 5, R = COCH_3$

Analyse und ^1H -NMR-Spektrum legen für das Nebenprodukt die Struktur 197 nahe. Im 100 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 197 (Abb. 30) erkennt man das für Hydrazoumlagerungs-Produkte typische Doppeldublett der Protonen in 6a- und 11b-Stellung bei τ 4.69 und 5.88 mit $J = 6.0$ Hz sowie ein NH-Singulett bei τ 7.50. Ein leicht verbreitertes, bei τ 6.06 befindliches Singulett ordnete man 5-H zu. Durch ein Entkopplungs-Experiment wurde nachgewiesen, daß die Feinaufspaltung des 6a-Dubletts auf eine ^4J -Kopplung mit 5-H zurückgeht (1.6 Hz). Einstrahlen in das verbreiterte 5-H-Singulett bei τ 6.06 führte zu einem scharfen 6a-Dublett mit $J = 6.0$ Hz.

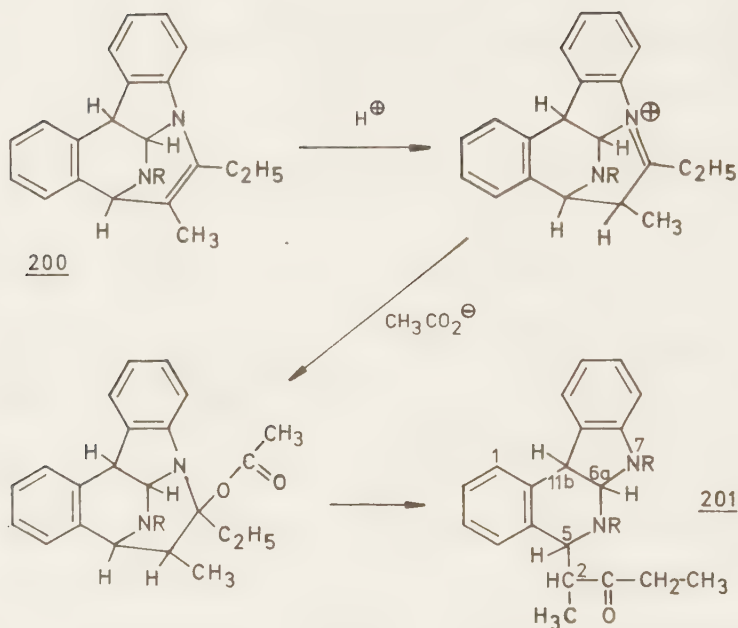
Die Acetylierung von 197 mit Acetanhydrid ergab das gleiche farblose, kristalline N-Acetylderivat, welches man auch bei der Umsetzung von rohem 83 mit Acetanhydrid/Eisessig (2:1) erhielt. Das ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, $CDCl_3$) steht mit 198

(60 MHz, CDCl_3) keinen Zweifel an der 198 entsprechenden Struktur 199 aufkommen läßt. Infolge Rotamerenbildung tritt auch hier Signalverdopplung in den Stellungen 5, 6a und 11b auf.

12.2.7 Umlagerung des 3-Morpholinopenten-2-Addukts

Die Addition von Isochinolinium-N-phenylimid (14) an 3-Morpholinopenten-2 führte zu einem öligen, lediglich ^1H -NMR-spektroskopisch charakterisierten Produkt (vgl. Kap. 3.3.5). Der Versuch, die Struktur 87 analog 83 und 85 durch Acetylierung zu sichern, nahm einen überraschenden Verlauf. Anstelle des erwarteten Acetylderivats 200 schieden sich in 4 Wochen aus der Lösung von rohem 87 in Acetanhydrid/Eisessig (2:1) farblose Kristalle ab, deren massenspektroskopisch ermittelte Molekülmasse (390) um $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ größer ist als die von 200. Die Formel 201 sieht eine Bildung über 200 als Zwischenprodukt vor, welches unter den Reaktionsbedingungen Acetolyse erleidet und in den 2,3-Dihydroindol-Körper 201 übergeht (Schema 1). Aromatisierung zum Indolkern entsprechend dem letzten Schritt der FISCHERSchen Indolsynthese findet unter obigen Bedingungen nicht statt.

Alle spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit der Formel 201, welche entscheidend durch das ^{13}C -NMR-Spektrum (CD_2Cl_2) gestützt wird. Neben zwei Singulets bei δ 171.23 und 172.68 für die beiden Amid-Carbonylkohlenstoffe tritt das Keton-Carbonyl bei δ 212.62 auf. Trotz hoher Signaldichte im Bereich der Ar-C kann man vier quartäre C-Atome erkennen. Der 2,3-Dihydroindol-Körper 201 verrät sich im Bereich sp^3 -hybridisierter C-Atome durch vier Methin-C-Dubletts (δ 67.64, 59.81,



R = -COCH₃

SCHEMA 1

47.36 und 43.58), wovon lediglich die beiden bei tiefem Feld befindlichen Signale mit Sicherheit C-6a und C-11b zugeordnet werden können. C-5 vom Heterocyclus und C-2 der aliphatischen Seitenkette (δ 47.36 bzw. 43.58) lassen sich auch mit Hilfe einer Inkrement-Abschätzung²⁶⁾ wegen zu geringer Verschiebungsdifferenzen nicht unterscheiden. Die Identifizierung der verbleibenden Signale ist problemlos: von den vier CH₃-Quartetts bei δ 24.32, 22.77, 16.98 und 7.35 gehen die beiden erstgenannten auf die Acetyl-CH₃-Gruppen zurück, während die bei höchstem Feld befindlichen Signale C-1 und C-5 der Pentan-3-on-

Seitenkette zugewiesen werden müssen. Der Methylen-Kohlenstoff in Position 4 tritt bei δ 34.66 als Triplet in Erscheinung.

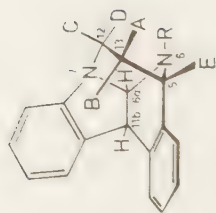
Das ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3) ist wegen störender Signalüberlappungen nicht vollständig auflösbar. Trotzdem läßt das Spektrum kaum Zweifel an der Richtigkeit von 201 aufkommen.

11b-H wurde einem Dublett bei τ 5.24 ($J = 11.0$ Hz) zugeordnet; der "Dacheffekt" und die Auswertung der Flächenverhältnisse lassen den bei tiefem Feld befindlichen Kopplungspartner 6a-H unter den Ar-H vermuten. 5-H tritt als breites Dublett (^4J mit 6a-H ?) bei τ 5.09 ($J = 11.0$ Hz) auf; auch hier ist der vic. Kopplungspartner wegen Signalhäufung um τ 7.8 nicht klar zu erkennen; die Signalflächen-Analyse legt eine Überlappung von 9 Protonen (2 Acetyl- CH_3 , $-\text{CH}_2-$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$) nahe. Die beiden Methylgruppen der aliphatischen Seitenkette lassen sich eindeutig aufgrund ihrer unterschiedlichen Multiplizitäten (τ 9.00, Triplet und 9.26, Dublett) zuordnen.

Im IR-Spektrum findet man wie im ^1H -NMR-Spektrum keinen Hinweis auf eine NH-Funktion. Das Keton-Carbonyl tritt bei 1710 cm^{-1} neben einer breiten tert.-Amid-Bande bei 1670 cm^{-1} in Erscheinung.

Tab. 13. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethanoindolo[2,3-c]-isochinolinen, die in der Wannenkonformation vorliegen; bei 60 MHz (190 bei 100 MHz) in CDCl_3 ; TMS als interner Standard

Abkürzungen: $\underline{E} = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{F} = \text{CHO}$, $\text{M} = \text{CH}_3$, $\underline{D} = \text{Deuterium}$, $\text{L} = \text{berechnet mit LAME 38}$, $\ast = \text{Signalverdopplung}$, $\ast\ast = \text{in } \text{CD}_2\text{Cl}_2$

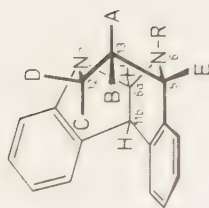


Nr.	R	A	B	C	D	E	6a-H	11b-H	Lit.	
26	H 7.23	<u>E</u> 6.10(?)	H 7.10	<u>E</u> 6.23(?)	H 5.33	H 5.83	4.37	5.69	19	
26a	H 7.25	<u>E</u> 6.20(?)	<u>D</u> -	<u>E</u> 6.31(?)	<u>D</u> -	H 5.88	4.48	5.75	** 24	
187	F 1.70	<u>E</u> 6.17(?)	H 6.95	<u>E</u> 6.23(?)	H 5.65	H *	*	5.58	24	
190	H 7.59	H 8.13	H 8.57	H 7.15	H 6.63	H 6.04	4.90	6.00	L	
191	H 7.20	CN -	H 7.41	H 6.56	H 6.43	H 5.73	4.78	5.83	L, 60°C	
202	M 7.25	<u>E</u> 6.17(?)	H 7.12	H 6.28(?)	H 4.95	H 6.03	4.75	5.88	24	
	J_{AB}	J_{CD}	J_{AE}	J_{BE}	J_{AC}	J_{AD}	J_{BC}	J_{BD}	$J_{5,6a}$	$J_{6a,11b}$
26	-	-	-	4.0	-	-	-	12.0	?	7.5
26a	-	-	-	-	-	-	-	-	1.5	8.0
187	-	-	-	4.0	-	-	-	12.0	2.0	8.0
190	-13.6	-13.5	9.0	4.0	4.5	4.7	5.9	10.4	1.0	7.7
191	-	-13.3	-	4.0	-	-	5.2	11.1	1.3	7.8
202	-	-	-	4.0	-	-	-	11.5	1.0	7.5

Tab. 14. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethanoindolo[2,3-c]-isochinolinen, die in der Sesselkonformation vorliegen; bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Abkürzungen: $\underline{E} = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $\underline{M} = \text{CH}_3$, $\underline{D} = \text{Deuterium}$

$\underline{L}$ berechnet mit LANE 38)



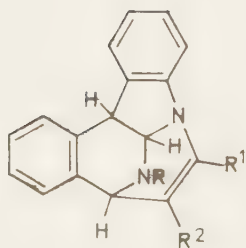
Nr.	R	A	B	C	D	E	6a-H	11b-H	Lit.
188	H 7.70	$\underline{E}$ 6.18(?)	H 7.28	H 5.63	$\underline{E}$ 6.32(?)	H 5.17	4.58	5.84	19,24
188a	H 7.58	$\underline{E}$ 6.17(?)	$\underline{D}$ -	$\underline{D}$ -	$\underline{E}$ 6.32(?)	H 5.17	4.58	5.83	24
192	H 7.62	H 6.78	CN -	H 7.17	H 6.39	H 5.65	5.09	5.97 L, 60°C	
203	M 7.75	$\underline{E}$ 6.18(?)	H 7.35	H 5.58	$\underline{E}$ 6.32	H 5.37	4.89	5.85	24
	J_{CD}	J_{AE}	J_{BE}	J_{AC}	J_{AD}	J_{BC}	J_{DE}	$J_{5,6a}$	$J_{6a,11b}$
188	-	-	5.0	-	-	5.0	-	ca. 1	8.0
188a	-	-	-	-	-	-	-	ca. 1	8.0
192	-12.3	5.4	-	8.9	5.2	-	0.7	?	6.0
203	-	-	5.0	-	-	4.5	-	1.5	8.0

12.3 Hydrazoumlagerungs-Produkte von Addukten acetylenischer Dipolarophile

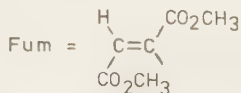
Umgelagerte Primäraddukte von 14 mit acetylenischen Dipolarophilen wurden von DURST ¹⁹⁾ und LINDNER ²⁴⁾ gründlich untersucht.

Das formale Propiolsäurenitril-Addukt 194 stellt ein Bindeglied zwischen der konstitutionell gesicherten Reihe von Addukten olefinischer Dipolarophile und der Reihe acetylenischer dar (vgl. Kap. 12.2.5).

Die ¹H-NMR-Daten der Tab. 15 lassen keinen Zweifel an der Richtigkeit der angenommenen Strukturen aufkommen.



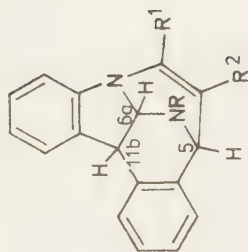
	R	R ¹	R ²
<u>167</u>	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
<u>168</u>	H	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅
<u>194</u>	H	H	CN
<u>197</u>	H	-(CH ₂) ₄ -	
<u>198</u>	COCH ₃	-(CH ₂) ₄ -	
<u>199</u>	COCH ₃	-(CH ₂) ₅ -	
<u>204</u>	CHO	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
<u>205</u>	Fum	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
<u>206</u>	CH ₃	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅



Tab. 15.

Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethenindolo[2,3-c]-isochinolininen bei 60 MHz in CDCl_3 ; TMS als interner Standard

Abkürzungen: ME = CO_2CH_3 , EE = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Ac = COCH_3 , Fum = $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$
 * = Signalverdopplung infolge Rotamerenbildung

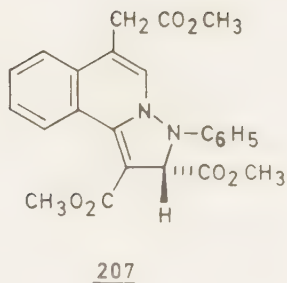
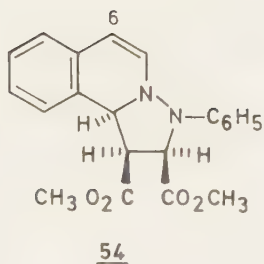


Nr.	R	R ¹	R ²	5-H	6a-H	11b-H	J _{6a,11b}	J _{5,6a}	Lit.
167	H	ME	ME	4.93	4.56	5.80	5.8	1.5	19
168	H	C ₆ H ₅	EE	4.83	4.56	5.89	5.0	1.2	19
194	H	H	CN	5.47	4.73	5.81	6.0	1	
197	H	-(CH ₂) ₄ -		6.06	4.69	5.88	6.0	1.6	
198	Ac	-(CH ₂) ₄ -		{4.40* 5.24}	{3.97* 3.25}	5.72	6.5	2.5	
199	Ac	-(CH ₂) ₅ -		{4.29* 5.12}	{4.00* 3.28}	{5.74* 5.79}	6.3	2.5	
204	CH ₃	ME	ME	{3.71* 4.33}	{4.16* 3.41}	5.68	6.0	2.0	24
205	Fum	ME	ME	4.50	4.37	5.67	5.8	2.0	19,24
206	CH ₃	C ₆ H ₅	EE	5.10	4.87	5.86	5.5	1.6	19

13. Überführung des Maleinsäure-dimethylester-Addukts 54
in den "gelben Körper"

Zu den Merkwürdigkeiten der Hydrazoumlagerung gehört die schon auf den Seiten 47 und 160 erwähnte Tatsache, daß das Maleinsäure-dimethylester-Addukt 54 nicht wie das Fumarsäure-dimethylester-Addukt 25 die Säureisomerisierung erleidet. Bei Versuchen, 54 durch Behandlung mit methanolischem Chlorwasserstoff zu isomerisieren, faßte DURST ¹⁹⁾ eine kristalline, tiefgelbe Verbindung, die um $C_3H_2O_2$ reicher war als das ursprüngliche Addukt 54. Das Produkt zeigte das Infrarot-Spektrum eines Enamin- β -Carbonesters und enthielt dem ^1H -NMR-Spektrum zufolge drei CO_2CH_3 -Gruppen, eine $-CH_2$ -Gruppe bei τ 6.47 und ein tert. aliphatisches Proton bei τ 4.97 (100 MHz, $CDCl_3$). Die Tatsache, daß Zugabe von Maleinsäure-dimethylester keine Ausbeutesteigerung zur Folge hatte ¹⁹⁾, ließ vermuten, daß zwei Moleküle 54 miteinander reagieren, wobei eines als Überträger der dritten Carbonester-Gruppe fungiert. Unter dieser Voraussetzung beträgt die Ausbeute an "gelbem Körper" 85 %.

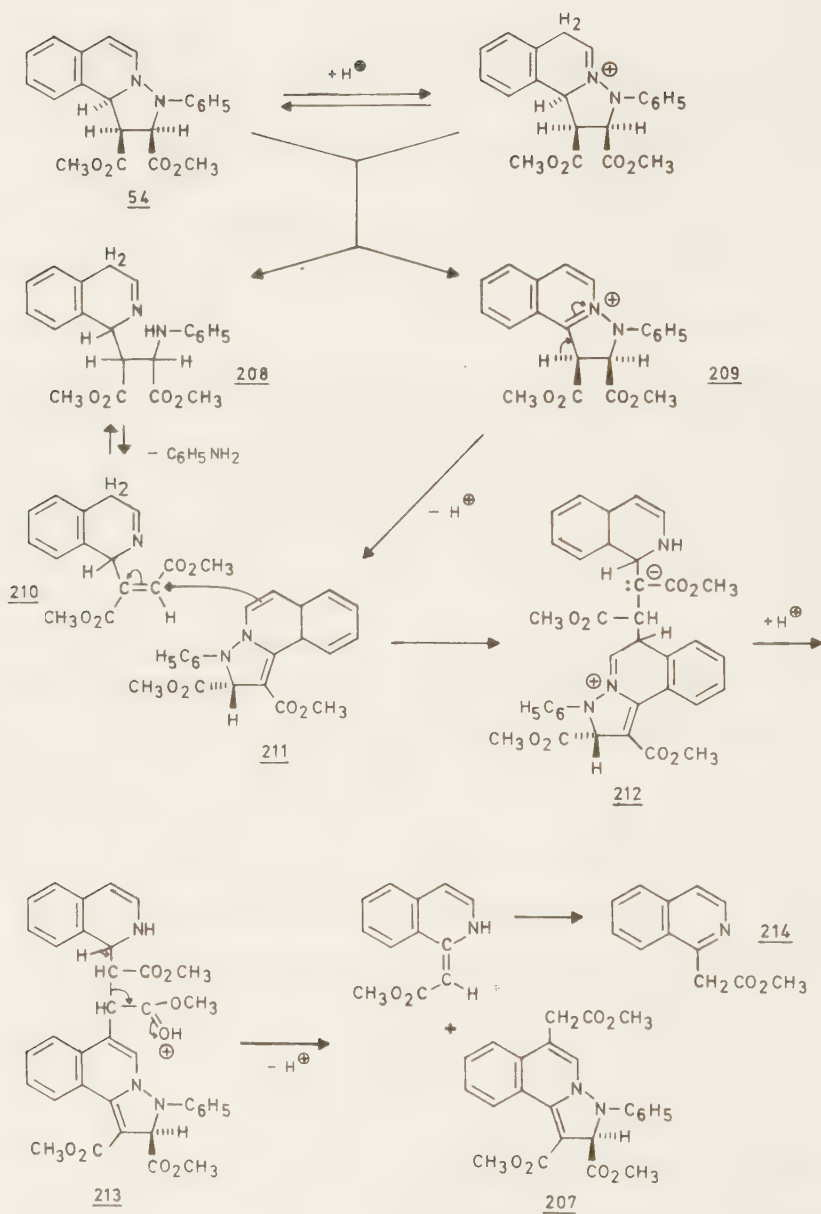
Eine von KARLE ⁸⁰⁾ ausgeführte Röntgenstrukturanalyse lieferte die unerwartete Struktur 207, in der das Grundgerüst von 54 unverändert vorliegt. Der 5-gliedrige Ring wurde somit zum Pyrazolin dehydriert und der Rest des Essigesters in Position 6 des 6-gliedrigen Heterorings von 54 eingeführt; zuvor mußte der $-CH_2-CO_2CH_3$ -Rest aus einer zweiten Molekel 54 freigelegt werden.



Gibt es einen plausiblen Weg für die Bildung von 207 aus 54 ? Im folgenden möchte ich drei denkbare Mechanismen I, II und III diskutieren. Alle beinhalten den erforderlichen Redox-Prozeß und die Übertragung einer $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Einheit in der 6-Position eines Moleküls 54.

Mechanismus I (Schema 2) geht von einem einleitenden Redox-Schritt aus, wobei durch säurekatalysierte Hydridübertragung zwischen zwei Molekülen 54 die schwache NN-Bindung hydrogenolytisch wird. Dieser Schritt sollte entscheidend zur Triebkraft der Reaktion beitragen. Nach Abspaltung eines Protons aus 209 und Eliminierung von Anilin aus 208 reagieren 210 und 211 unter MICHAEL-Addition zu 212. Für die MICHAEL-Aktivität von Fumarsäure-dimethylester gibt es Beispiele, auch gegenüber Enaminen ⁸¹⁾. 212 geht schließlich unter den Reaktionsbedingungen über 213 in den "gelben Körper" 207 und Isochinolin-1-essigsäure-methylester (214) über.

Mechanismus II (Schema 3) nimmt als einleitenden Schritt die Überführung von 54 in das Isochinolinium-Ion 215 an. Beim nachfolgenden Reaktionsschritt wird der Rest $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ auf ein



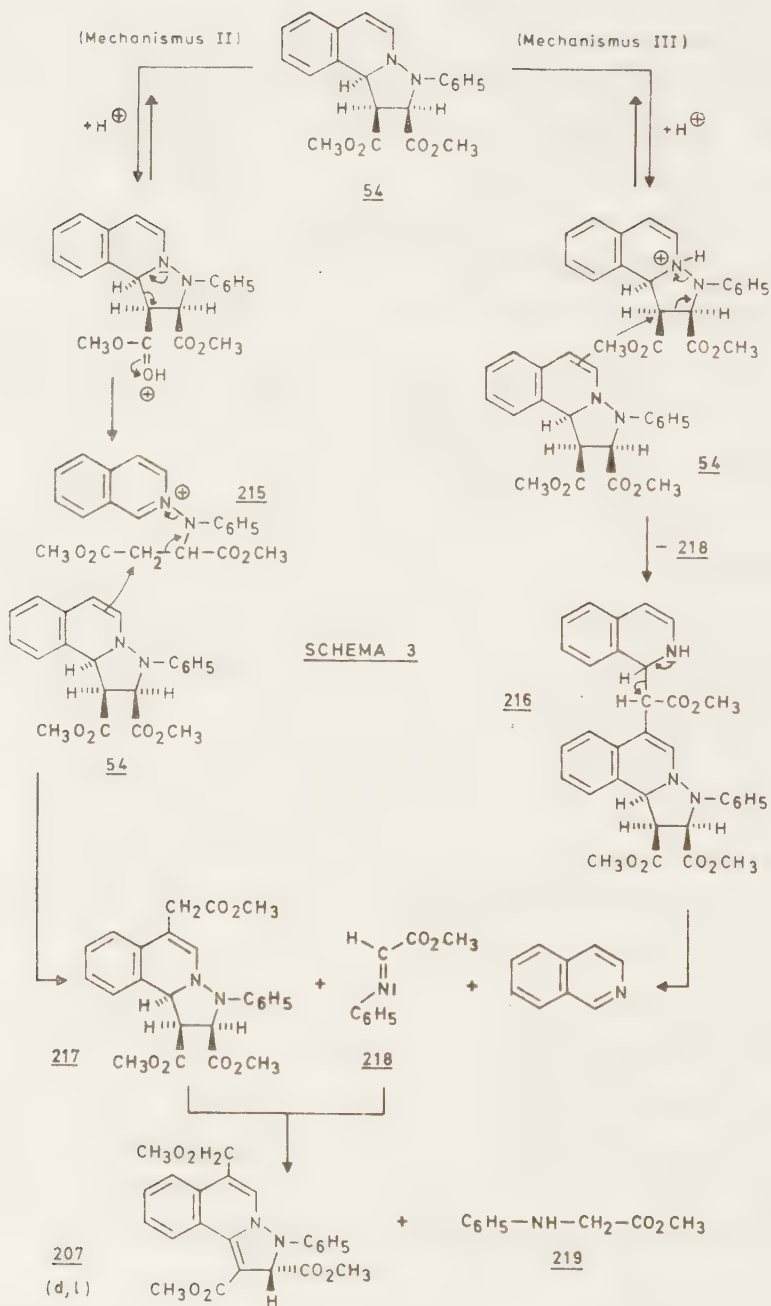
SCHEMA 2 (Mechanism I)

zweites Molekül 54 im Sinne einer S_N2 -Reaktion übertragen, wobei die nucleofuge Gruppe eine Fragmentierung erleidet. Für diesen Reaktionstyp ist mir keine Analogie bekannt. Der Vorgang könnte jedoch von der Isochinolin-Bildung profitieren. Für den abschließenden Redox-Prozeß wird angenommen, daß das Azomethin 218 den Wasserstoff des Pyrazolidin-Rings in 217 übernimmt und dabei in N-Phenylglycin-methylester (219) übergeht, wofür die Literatur eine Analogie bietet ⁸²⁾.

Bei Variante III (Schema 3) reagieren zwei Moleküle 54 unter Säurekatalyse in einem Schritt zu 218 und dem 1,2-Dihydroisochinolin-Abkömmling 216. Nach Eliminierung von Isochinolin aus 216 mündet die Reaktionsfolge in die letzte Stufe des Mechanismus II ein.

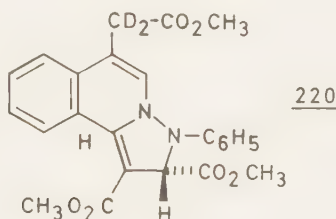
Alle drei Mechanismen sind vielstufig und lassen die hohe Ausbeute an 207 erstaunlich erscheinen. In Mechanismus I wird erst mit der H-Übertragung aus dem Pyrazolidinring die strukturelle Voraussetzung für den Übergang des Restes $-CH_2-CO_2CH_3$ geschaffen. Bei II und III sind diese beiden Prozesse unabhängig voneinander, was das Erstaunen über die hohe Ausbeute noch steigert. Alle Mechanismen enthalten Reaktionsschritte, für die enge Analogien nicht vorliegen.

Die systematische Suche nach Nebenprodukten sollte aufschlußreich sein. Bei Mechanismus I sollten Anilin und Isochinolin-1-essigester (214) auftreten, bei II und III dagegen Isochinolin und N-Phenylglycin-methylester (219). Da die Röntgenstrukturanalyse von 207 erst nach Abschluß meiner experimentellen Arbeit fertiggestellt wurde, steht die gezielte Untersuchung



der Mutterlauge noch aus. Darüber hinaus regen die vorgeschlagenen Mechanismen zu Modellversuchen mit einfacheren Verbindungen an.

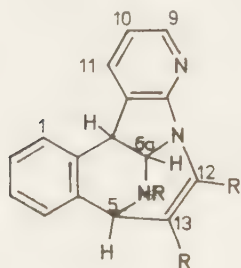
Abschließend soll noch erwähnt werden, daß 207 in kaltem Methanol- d_1 mit einer Spatelspitze Natrium-methanolat in die Verbindung 220 überführt werden kann. Der Austausch der CH-aciden Protonen im Essigester-Rest von 207 gegen Deuterium wird ^1H -NMR-spektroskopisch belegt.



14. Sigmatrope [3,3]-Umlagerung von Primäraddukten
des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids

Im Gegensatz zu den 18-Addukten an olefinische Dipolarophile erleiden die Primäraddukte 139 und 140, die sich von Propiolsäure- und Acetylendicarbonsäure-ester ableiten, in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur die Hydrazoumlagerung. Nach 24 Stunden wurden die Umlagerungs-Produkte 221 und 222 ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die strukturelle Verwandtschaft mit 167 und 194, den Analoga der 14-Reihe, tritt in der Gegenüberstellung der NMR-Daten zutage. 9-H, 10-H und 11-H von 221 wurden durch Ver-

gleich mit den bekannten Daten des 2-Aminopyridins ²⁶⁾ zugeordnet. Versuche, reines 221 und 222 aus den dunklen Lösungen zu isolieren, schlugen fehl.



	R	R ¹	R ²
<u>221</u>	H	H	CO ₂ CH ₃
<u>222</u>	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
<u>223</u>	COCH ₃	H	CO ₂ CH ₃
<u>224</u>	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃

	5-H	6a-H	11b-H	NH	9-H	10-H	11-H	J _{6a,11b}
<u>167</u>	4.93	4.56	5.80	7.20	?	?	?	5.8 Hz
<u>194</u>	5.47	4.73	5.81	7.19	?	?	?	6.0 Hz
<u>221</u>	4.98	4.62	5.79	7.15	?	?	?	6.0 Hz
<u>222</u>	4.93	4.49	5.78	7.16	1.97	3.14	2.27	5.5 Hz

Abb. 31 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum einer 24 Stunden alten Lösung von 140 in CDCl₃ (vgl. S. 124). Der spektrale Habitus steht mit den entsprechenden Umlagerungsprodukten der 14-Reihe in Einklang.

Ließ man die Hydrazoumlagerung von 139 und 140 in Acetanhydrid/Eisessig ablaufen, gelangte man zu den kristallinen N-Acetyl-Derivaten 223 und 224. Die ¹H-NMR-Spektren zeigten die bereits von ähnlichen Addukten der Isochinolinium-N-phenyl-Reihe her bekannte Signalverdopplung der 5- und 6a-Wasserstoffe infolge gehinderter Rotation der CN-Amidbindung; der spektrale Habitus ist der erwartete.

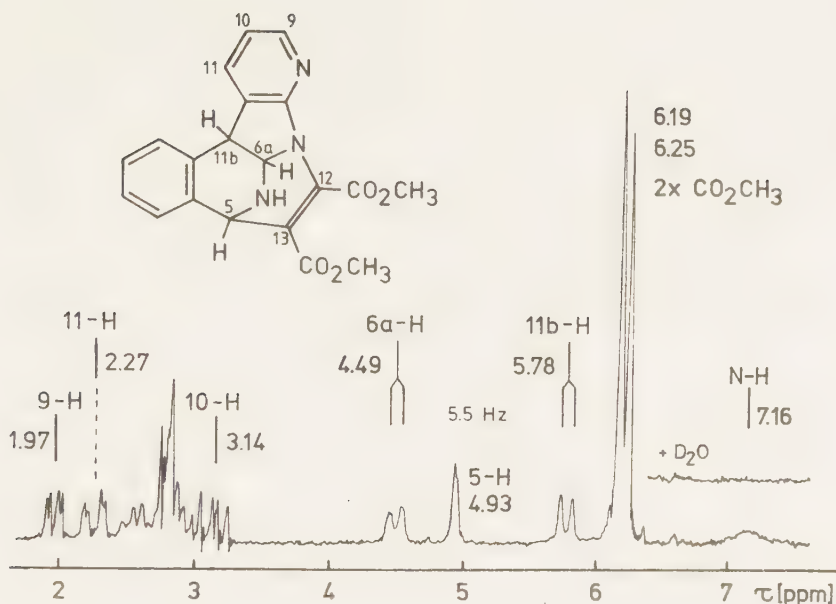


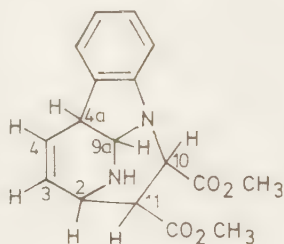
Abb. 31. ^1H -NMR-Spektrum von 222 (= 24 h alte Lösung von 140) in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

15. Sigmatrope [3,3]-Umlagerung von Primäraddukten des Pyridinium-N-phenylimids

15.1 Maleinsäure-dimethylester

Die Umsetzung von Maleinsäure-dimethylester mit Pyridinium-N-phenylimid (19), nach der in situ-Methode aus 46 mit Triethylamin freigesetzt, lieferte nach 12-stündiger Reaktionszeit 85 % einer farblosen, kristallinen Verbindung. Aufgrund der ^1H -NMR-

spektroskopischen Daten schlage ich die Struktur 225 vor. Offensichtlich hat hier das in der Lösung befindliche, zum Teil kristallin abgeschiedene Triethylammoniumchlorid eine Säurekatalyse der Hydrazoumlagerung entfaltet.



225

Eine scharfe, infrarote NH-Bande bei 3310 cm^{-1} spricht für das Vorliegen eines Hydrazoumlagerungs-Produktes. Im ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3) findet man bei τ 7.39 ein breites NH-Singulett, welches beim Schütteln der Probe mit Deuteriumoxid verschwindet. Das Netz der ablesbaren Kopplungskonstanten und die τ -Werte der gut separierten Signale machen die Zuordnung problemlos. Die Doppeldoublets bei τ 3.98 und 4.30 ordnete man den olefinischen Protonen in Stellung 3 und 4 zu ($J = 10.0\text{ Hz}$). Die chemische Verschiebung eines Doublets mit 6.5 Hz bei τ 4.81 entspricht der Erwartung für das Amino-Proton 9a-H. Der vic. Kopplungspartner 4a-H kann aufgrund der im verbreiterten Doppeldoublet bei τ 6.54 wiederkehrenden Kopplungskonstanten von 6.5 Hz identifiziert werden. Die Verbreiterung rührt wohl, wie die Feinstruktur des 3-H-Doppeldoublets bei τ 3.98 nahelegt ($J = 1.3\text{ Hz}$), von einer Allyl-Kopplung her.

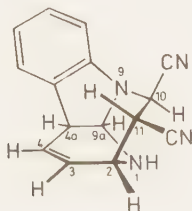
Wie wurde zwischen 3-H und 4-H unterschieden? 4a-H bei τ 6.54

weist neben der Kopplung mit 9a-H (6.5 Hz) eine Aufspaltung von 3.5 Hz auf. Letztere kehrt in einem Doppeldublett bei τ 4.30 wieder, was eine Zuordnung zu 4-H erlaubt. 10-H und 11-H lassen sich aufgrund ihrer τ -Werte und Multiplizitäten zuordnen: 10-H unterliegt dem entschirmenden Einfluß einer benachbarten N-Funktion und einer geminalen Carbonestergruppe und erscheint daher als Dublett bei τ 5.63 ($J = 6.9$ Hz), während 11-H als Doppeldublett bei höherem Feld (τ 7.18, $J = 6.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz) auftritt.

Die cis-Anordnung der Estergruppen bleibt wohl in 225 erhalten, jedoch erlauben die Daten keine Aussage bezüglich der Konformation des gesättigten 6-Ringes in 225.

15.2 Fumarsäure-dinitril-Addukt

Die Addition von Fumarsäure-dinitril an Pyridinium-N-phenylimid (19) lieferte unter in situ-Bedingungen 71 % eines Umlagerungs-Produktes, dem ich in Analogie zu 26 die Struktur 226 zuteile.



226

Im IR-Spektrum findet man eine scharfe NH-Bande bei 3320 cm^{-1} und die Nitrilbanden treten, kaum voneinander getrennt, bei 2240 cm^{-1} auf.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 226 in CDCl_3 zeigte bei τ 7.46 ein breites, auf die NH-Funktion zurückgehendes Singulett. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei 225. Das AB-System der olefinischen Protonen in Position 3 und 4 konnte infolge zu geringer Verschiebungsdifferenz nicht weiter aufgelöst werden. Die strukturelle Ähnlichkeit von 225 und 226 tritt im Vergleich der τ -Werte beider Verbindungen zutage.

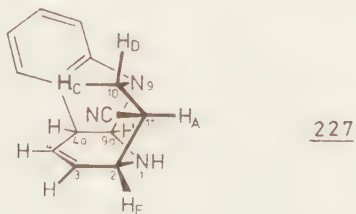
	2-H	3-H	4-H	4a-H	9a-H	10-H	11-H	Lsgm.
<u>225</u>	5.86	3.98	4.30	6.54	4.81	5.63	7.18	CDCl_3
<u>226</u>	5.98	4.0	4.0	6.51	5.13	5.88	6.58	CDCl_3
<u>226</u>	6.77	4.5	4.5	7.02	5.63	6.36	7.33	C_6H_6

Die konfigurative Aussage in 226 stützt sich auf eine große vic. Kopplung von 10.0 Hz, die in dem 11-H-Doppeldublett bei τ 6.58 (CDCl_3) auftritt. Dieser Befund legt eine Wannenkonformation des gesättigten 6-Ringes in 226 mit diaxialer Anordnung von 10-H und 11-H nahe, ähnlich wie bei dem umgelagerten Fumarsäure-dimethylester-Addukt 26. Dort beobachtete man bei den entsprechenden Protonen einen J-Wert von 12.0 Hz.

15.3 Acrylnitril-Addukt

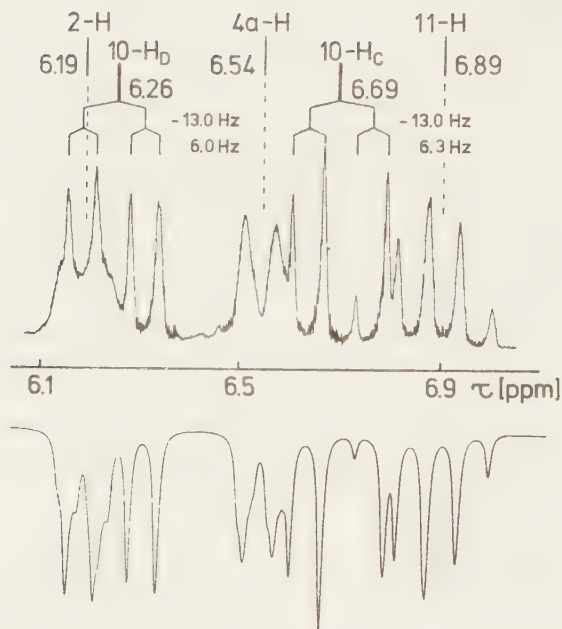
Die Addition von Pyridinium-N-phenylimid (19) an Acrylnitril führte zu dem labilen Primäraddukt 146, welches unter in situ-Bedingungen, also in Gegenwart von Triethylammonium-chlorid, rasch zum Umlagerungsprodukt isomerisierte.

Die 192 entsprechende Sesselkonformation 227 wird durch die spektroskopischen Befunde gestützt.



Eine infrarote NH-Bande bei 3330 cm^{-1} und ein breites NH-Signalett bei τ 7.74 belegen die sekundäre Aminogruppe in 227.

Die Interpretation des 100 MHz ^1H -NMR-Spektrums von 227 in CDCl_3 wird durch geringe Verschiebungsdifferenzen und hohe Signalmultiplizitäten erschwert und ist ohne Berechnung nur teilweise möglich. Abb. 32 zeigt einen gedehnten Ausschnitt mit Computer-Simulation. Letztere ist das Ergebnis einiger auf "Versuch und Irrtum" durchgeführter Rechnungen, wobei manche Kopplungsbeziehungen willkürlich angenommen wurden ($J_{2,3}$, $J_{2,4}$, $J_{4,4a}$, $J_{3,4a}$, $J_{2,4a}$). Deren Existenz wird damit jedoch nicht als gesichert betrachtet. Bei der Strukturaufklärung von 227 spielen diese kleinen Parameter eine untergeordnete



Berechnete NMR-Daten

2-H _E	6.19	J _{3,4}	9.50 Hz	J _{2,3}	3.20 Hz
3-H	4.07	J _{4a,9a}	6.00 Hz	J _{2,4}	-1.40 Hz
4-H	3.99	J _{A,C}	6.30 Hz	J _{2,4a}	1.50 Hz
4a-H	6.54	J _{A,D}	6.00 Hz	J _{3,4a}	-1.20 Hz
9a-H	5.03	J _{A,E}	6.63 Hz	J _{4,4a}	2.00 Hz
10-H _C	6.69	J _{C,D}	-13.00 Hz		
10-H _D	6.26				
11-H _A	6.89				

Abb. 32. ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von 227 bei 100 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard; darunter das mit LAME berechnete Spektrum

Rolle. Die enge Beziehung der τ -Werte zu denen von 192 unterstreicht die analoge Struktur 227.

	H_A	H_C	H_D	H_E
<u>192</u>	6.78	7.17	6.39	5.65
<u>227</u>	6.89	6.69	6.26	6.19

Der große Verschiebungsunterschied der 1o-Protonen H_C und H_D paßt gut zu der Annahme einer Sesselkonformation des gesättigten 6-Ringes in 227. Das 1o- H_C -Doppeldublett entbehrt in 227 zwar des Einflusses des zweiten Benzolkerns, dem das entsprechende Proton in 192 unterliegt (τ 7.17), erscheint aber immer noch deutlich hochfeldverschoben gegenüber 1o- H_D bei τ 6.26. 1o- H_D , 11- H_A und 9a-H in 227 sind weit vom Benzosystem entfernt und stimmen mit den τ -Werten von 192 überein. Die chemische Verschiebung von 4a-H in 227 wurde zusätzlich durch Entkopplung gesichert: Einstrahlung in das 9a-H-Dublett bei τ 5.03 ($J = 6.0$ Hz) ließ das breite 4a-H-Dublett bei τ 6.54 ($J = 6.0$ Hz) zum Singulett zusammenfallen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der Spektren wurden folgende Geräte benutzt:

Kernresonanzspektrometer A-60 und XL 100 (Hersteller Varian). Für alle ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurde Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard ($\tau = 10$ ppm bzw. $\delta = 0$ ppm) verwendet. Als Lösungsmittel dienten meistens Deuteriochloroform (CDCl_3) und Hexadeuteriobenzol (C_6D_6). Die Konzentration der Lösungen lag bei ca. 10 %.

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Spektren nach erster Ordnung ausgewertet; AB-Systeme wurden mittels Gl. (4-9) aus Lit. 83 ausgewertet; kompliziertere Spinsysteme simulierte man mit Hilfe des iterativen Rechenprogramms LAME³⁸⁾.

IR-Spektrometer, Modell 125 (Gittergerät, Hersteller Perkin-Elmer). Bezeichnung der Intensitäten: sst sehr stark, st stark, m mittel, schw schwach, sschw sehr schwach.

Selbstregistrierendes UV-Spektrometer RPQ 20 C und lichtelektrisches Photometer ELKO II (Hersteller Zeiss).

Massenspektrometer MS 902 (Hersteller AEI, Manchester).

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

16. Präparative Methodik, Darstellung und Reinigung
 der Ausgangssubstanzen

16.1 Chromatographische Verfahren

Die Herstellung von Platten für die Dickschichtchromatographie wurden nach den im Münchner Laboratorium üblichen Methoden durchgeführt ⁸⁴⁾. Präparative Schichtchromatographie (PSC) erfolgte an basischem Aluminiumoxid (Merck, Typ E). Säulenchromatographie (SC) wurde stets an Aluminiumoxid der Firma Woelm mit Säulen von 4 cm Ø und 20 - 25 cm Füllhöhe durchgeführt. Angabe der Aktivitätsstufen: I = 0 % H₂O, II = 6 % H₂O, III = 12 % H₂O. R_F-Werte, soweit angegeben, wurden auf Dünnschichtplatten für analytische Zwecke (Merck, Aluminiumoxid neutral, Typ E, 0.2 mm) nach Optimierung der Fließmittel-Zusammensetzung ermittelt und sind nur qualitativ auf die Zonenfolge bei der SC übertragbar. Die Verfolgung des Trennvorgangs bei der SC erfolgte im Fall mangelnder Eigenfarbe der Komponenten durch dünnenschichtchromatographische Analyse der mit Hilfe eines automatischen Fraktions-Sammlers gewonnenen Proben.

16.2 Lösungsmittel

Chloroform und Methylenchlorid ließ man kurz vor Gebrauch eine Chromatographie-Säule mit basischem Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I) passieren.

Schwefelkohlenstoff, UVASOL-Qualität (Fa. Merck); Rückgewinnung durch fraktionierte Destillation über Aktivkohle. Reinigung bzw. Trocknung aller anderen Lösungsmittel erfolgte nach den Vorschriften von BUNGE ⁸⁵⁾ und WEISSBERGER ⁸⁶⁾.

16.3 Dipolarophile (Darstellung und Reinigung)

Acrylsäure-phenylester gewann man aus 3-Chlorpropionsäurechlorid und Phenol nach Lit. 87; Sdp. 96-100°C/14 Torr, 25 %.

2-Chloracrylsäure-methylester erhielt man durch Chlorwasserstoff-Abspaltung aus 2,3-Dichlorpropionsäure-methylester mit Chinolin ⁸⁸⁾.

Vinyl-triphenylphosphonium-bromid, EGA-Chemie, kann für präparative Zwecke sofort eingesetzt werden.

cis-3-Cyanacrylsäure-methylester stellte man aus Maleinsäuremonoamid und Chlorameisensäure-methylester entsprechend Lit. 89 dar.

Fumarsäure-diphenylester wurde aus Fumarsäuredichlorid und Phenol nach Lit. 90 dargestellt.

1-Diethylaminopropin, Fa. Fluka, 98 %, kann für präparative Zwecke sofort eingesetzt werden. Aufbewahrung unter Inertgas.

1-Pyrrolidinoisobuten gewann man durch Kondensation von Isobutyraldehyd und Pyrrolidin mit Kaliumcarbonat ⁹¹⁾.

1-Morpholinocyclopenten, -cylohexen und -cyclohepten erhielt man durch Reaktion der entsprechenden Ketone mit Morpholin ⁹²⁾.

3-Morpholinopenten-2 wurde kurz vor der Umsetzung aus Morpholin und Diethylketon entsprechend Lit. 69 dargestellt.

3,3-Dimethyl-3H-Pyrazol-5-carbonsäure-dimethylester bereitete man aus 1-Pyrrolidinoisobuten und Diazoessigester ⁴⁰⁾.

16.4 Darstellung der Arylhydrazine

Phenylhydrazin: käufliches Phenylhydrazin wurde vor der Umsetzung durch Destillation gereinigt (115°C/10 Torr).

1-(2,4,6-Trideuteriophenyl)hydrazinium-chlorid stellte man durch säurekatalysierte Deuterierung von frisch destilliertem Phenylhydrazin mit D₂O entsprechend einem Verfahren zur Herstellung von 2,4,6-Trideuterioanilin dar ⁷¹⁾. Dazu wurden 20.0 g (185 mmol) Phenylhydrazin mit DCl neutralisiert und 3x je 12 h mit 25.0 g (1.25 mmol) D₂O unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde nach den einzelnen Operationen im Vak. zur Trockne eingengt. Man erhielt 26.3 g (94%) des 1-(2,4,6-Trideuteriophenyl)hydrazinium-chlorids, welches für präparative Zwecke hinreichend rein war. Der Deuterierungsgrad bezüglich der Phenyl-Positionen 2, 4 und 6 wurde mit Hilfe des daraus nach Lit. 93 dargestellten Acetonhydrazons zu 100 % innerhalb der NMR-Nachweisgrenze festgestellt:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.83$ (s, 2H, Phenyl-H), 3.27 (breites s, 1H, NH), 8.03 (s, 3H, CH_3), 8.27 (s, 3H, CH_3).

2-Pyridylhydrazin erhielt man durch Erhitzen von 2-Chlorpyridin mit überschüssigem Hydrazinhydrat ⁹⁴⁾. Nach der Destillation ($120-122^\circ\text{C}/12$ Torr) erstarrte das Hydrazin zu einer farblosen, kristallinen Masse, die unter Inertgas unbegrenzt lagerfähig war.

p-Tolyl- und p-Anisylhydrazin wurden aus den Hydrochloriden (EGA-Chemie) in situ mit der berechneten Menge Triethylamin freigesetzt.

N-Methyl-N-phenyl-hydrazin (EGA-Chemie) kann für präparative Zwecke sofort eingesetzt werden.

1-Naphthylhydrazin erhielt man durch Diazotierung von 1-Naphthylamin und anschließende Reduktion des Diazoniumsalzes mit Zinn-II-chlorid in salzsaurem Medium ⁹⁵⁾. Das Hydrochlorid diente als stabile Lagerform.

16.5 2-Arylamino-isochinoliniumchloride

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an Lit. 16, 18. Die etwas abgeänderte Vorschrift erlaubt das Arbeiten im 50-60 g Maßstab.

2-Anilino-isochinoliniumchlorid (33): 116.1 g (0.350 mol)

2,4-Dinitrophenyl-isochinoliniumchlorid ¹⁶⁾ wurden in 2 Ltr. Ethanol heiß gelöst. Man ließ etwas abkühlen und gab 37.9 g (0.35 mol) Phenylhydrazin und 36.4 g (0.36 mol) Triethylamin in 100 ml Ethanol unter kräftigem Rühren zu. Nun erhitzte man unter fortgesetztem Rühren auf dem Dampfbad, bis die zunächst rotbraune und klebrige Masse als feinkristalliner, schwarzbrauner Niederschlag vorlag. Nach Absaugen wurde das Hydrazon 27 zuerst mit verdünnter Salzsäure (pH 5-6), dann mit Ethanol und zuletzt mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 103.1 g (73 %) mit Rohschmp. 179-181°C (Lit. 16: 183-184°C).

Ohne weitere Reinigung erhitzte man anschließend das Hydrazon 27 in 900 ml Ethanol und 250 ml konzentrierter Salzsäure bis alles in Lösung gegangen war (Dampfbad) und versetzte die klare, rote Lösung nach dem Abkühlen mit 3 Ltr. Wasser. Es fiel sofort ein dicker, gelber Niederschlag von 2,4-Dinitranilin aus, der nach Aufbewahren über Nacht abgesaugt wurde. Das gelbbraune Filtrat engte man unter 10 Torr bis auf etwa 500 ml ein, saugte restliches 2,4-Dinitranilin ab und brachte im Vak. vorsichtig zur Trockne. Der gelbe, feste Rückstand wurde aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Bei langsamem Auskristallisieren in der Kälte erhielt man 33 in derben, an der Luft leicht verwitternden gelbbraunen Prismen, bei schnellem Abkühlen als feinkristallines, hellgelbes Pulver. Trocknung erfolgte im Vak. über festem Kaliumhydroxid. Schmp. 203-204°C (Zers.), Ausb. 55.7 g (85 %) (Lit. 16: 198-200°C; 1 mol Kristallwasser).

$^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD) in Tab. 2.

2-(p-Toluidino)isochinoliniumchlorid (34) wurde analog 33 dargestellt. Anstelle des freien Hydrazins setzte man p-Tolylhydrazin-hydrochlorid und die doppelte Menge Triethylamin zur Bindung der Salzsäure ein. Hydrazon 28: Schmp. $184-185^\circ\text{C}$ (aus Aceton), Ausb. 65% (Lit. 16: $185-186^\circ\text{C}$). Chlorid 34: aus Ethanol/Ether, Schmp. $179-181^\circ\text{C}$, Zers. mit Rotfärbung, Ausb. 76%.

$^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD) in Tab. 2; $\tau = 7.74$ (s, 3H, CH_3).

(127): 4.327 mg Subst., 11.253 mg CO_2 , 2.220 mg H_2O ; 3.020 mg Subst., 0.290 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/713$ Torr.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ (270.8)	Ber.	C 70.98	H 5.58	N 10.35
	Gef.	C 70.98	H 5.74	N 10.28

2-(p-Nitranilino)isochinoliniumchlorid (35) bereitete man analog 33. Anstelle des freien Hydrazins setzte man p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid und die doppelte Menge Triethylamin ein. Hydrazon 29: Schmp. $217-218^\circ\text{C}$ (aus Aceton), Ausb. 73 %. Chlorid 35: aus Ethanol/Ether, Schmp. $241-242^\circ\text{C}$ (Zers.), Ausb. 71 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD) in Tab. 2.

2-(2-Pyridinioamino)isochinolinium-dichlorid (36) wurde analog zu 33 dargestellt. Hydrazon 30: Schmp. $162-163^\circ\text{C}$ (aus

Aceton), Ausb. 75 % (Lit. 18: 164°C, 77 %). Dichlorid 36: aus Ethanol/Ether, getrocknet im Vak. über konzentrierter Schwefelsäure; Schmp. 205-208°C, Ausb. 73 % (Lit. 18: 205-206°C, 66 %, dort berechnet für Monochlorid mit 1 mol Kristallwasser).

¹H-NMR (CH₃OD + 10 % D₂O) in Tab. 2.

(S1): 4.348 mg Subst., 9.117 mg CO₂, 1.820 mg H₂O; 2.706 mg Subst., 0.353 ml N₂ bei 24°C/725 Torr.

C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ (294.2)	Ber.	C 57.16	H 4.45	N 14.29
	Gef.	C 57.22	H 4.68	N 14.30

2-(N-Methylanilino)isochinoliniumchlorid (181) wurde analog zu 33 dargestellt. Hydrazon: Schmp. 179-182°C (aus Aceton), Ausb. 53 % (Lit. 16: 181-182°C). Chlorid 181: Schmp. 191-193°C (Zers.), Ausb. 58 % (Lit. 24: 190-191°C, 55 %).

Erfolglose Umsetzungen

2-(1-Naphthylamino)isochinoliniumchlorid sollte analog 33 aus 1-Naphthylhydrazin und 2,4-Dinitrophenyl-isochinoliniumchlorid bereitet werden. Hydrazon 32: Schmp. 173-175°C (aus Aceton/Chloroform), Ausb. 67 %.

(48): 4.057 mg Subst., 9.870 mg CO₂. 1.580 mg H₂O; 2.909 mg Subst., 0.419 ml N₂ bei 25°C/716 Torr.

C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O ₄ (453.5)	Ber.	C 66.22	H 4.22	N 15.45
	Gef.	C 66.39	H 4.36	N 15.54

Die saure Spaltung und Cyclisierung des Hydrazons 32 zur Titelverbindung mit ethanolischer Salzsäure gelang nicht. Nach Zugabe von Wasser zur salzsauren Lösung von 32 kam es zur Abscheidung eines dunkelbraunen Niederschlags.

2-(p-Anisidino)isochinoliniumchlorid sollte analog 33 aus p-Anisylhydrazin und 2,4-Dinitrophenylisochinoliniumchlorid dargestellt werden. Hydrazon 31: Schmp. 160-161°C, Ausb. 74 %.

(S 6): 4.748 mg Subst., 10.613 mg CO₂, 1.940 mg H₂O; 2.835 mg Subst., 0.418 ml N₂ bei 25°C/728 Torr.

C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅ (433.4)	Ber.	C 60.96	H 4.42	N 16.16
	Gef.	C 61.00	H 4.57	N 16.18

Die saure Spaltung und Cyclisierung von 31 zur Titelverbindung gelang nicht.

16.6. 1-Arylamino-pyridiniumchloride

1-Anilino-pyridiniumchlorid (46) erhielt man in Anlehnung an Lit. 19 und 30. 200.0 g (0.710 mol) 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid ³⁰⁾ wurden in 2 Ltr. Ethanol unter Erhitzen gelöst. Nach dem Abkühlen rührte man 76.8 g (0.71 mol) Phenylhydrazin und 72.9 g (0.72 mol) Triethylamin in 200 ml Ethanol ein. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde die tief-schwarze Suspension 5 min auf dem Dampfbad erhitzt. Kalt saugte

man das Hydrazon 44 ab. Nach Waschen mit verd. Salzsäure (pH 5-6), Ethanol und Ether sowie Trocknen an der Luft erhielt man 163.5 g (65 %) schwarzes Hydrazon vom Schmp. 135-138°C (Lit. 30 : 140°C). Das Rohprodukt erwies sich als hinreichend rein für die Spaltung, die durch Rückflußkochen in 600 ml Eisessig vollzogen wurde. Nach restloser Auflösung des Hydrazons (ca. 30 min) goß man die braune Lösung in 2,5 Ltr. dest. Wasser, gab 150 ml konz. Salzsäure zu und saugte das gelbbraune, voluminöse 2,4-Dinitranilin nach Aufbewahren über Nacht ab. Das Filtrat engte man bei 12 Torr auf etwa 1 Ltr. ein, extrahierte 4-mal mit 250 ml Methylenchlorid und erhitze die wässrige Phase mit Aktivkohle. Nach deren Abtrennung engte man das braune Filtrat im Vak. vorsichtig zur Trockne ein. Für die nachfolgende Reinigung war es wichtig, das Wasser restlos aus dem Rohprodukt zu entfernen. Man trocknete das dunkle Salz im Vak. über konz. Schwefelsäure und kristallisierte zweimal aus abs. Ethanol/Ether um. Nach 24 h bei etwa 0°C erhielt man 57.6 g (60 %) gelbbraune, leicht hygroskopische Schuppen; Schmp. 145-151°C (Zers.), (Lit. 19: 155-156°C, 67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD): $\tau = 0.86$ (d, $J = 6.5$ Hz., 2-H und 6-H), 1.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 1.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 3-H und 5-H); alle drei Signalgruppen durch kleine Fernkopplungen weiter aufgespalten; 2.52-3.15 (m, 5H, C_6H_5); vgl. Tab. 4.

1-(2,4,6-Trideuterioanilino)pyridiniumchlorid wurde wie 46

aus 7.58 g (50.0 mmol) 1-(2,4,6-Trideuteriophenyl)hydraziniumchlorid und 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid ³⁰⁾ mit 2 Mol-äquiv. Triethylamin dargestellt. Die saure Hydrazonspaltung vollzog man in wasserfreier Essigsäure-d₁, welche zuvor aus äquimolaren Mengen Acetanhydrid und D₂O (2 d, 25°C) hergestellt wurde, um ein Auswaschen des Deuteriums in der Siedehitze zu vermeiden. Danach arbeitete man in protischem Medium bei Raumtemp. weiter. Schmp. 143-149°C (Zers.), Ausb. 5.86 g (56 %).

1-(2-Pyridinioamino)pyridinium-dichlorid (47) stellte man wie 46 dar. Hydrazon 45: Schmp. 148-151°C, Ausb. 83 % (Lit. 18: 153°C, 85 %). Dichlorid 47: Schmp. 220-225°C (Zers.), Ausb. 76 % (Lit. 18: 70 % für Dibromid).

¹H-NMR (CH₃OD + 10 % D₂O): τ = 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 2-H und 6-H), 1.17 (t, J = 7.9 Hz, 4-H), 1.65 (t, J = 6.5 Hz, 3-H und 5-H), 1.77-2.07 (m, 2H), 2.68-3.00 (m, 2H); die ersten drei Signalgruppen sind durch kleine Fernkopplungen fein aufgespalten; vgl. Tab. 4.

(S2): 4.543 mg Subst., 8.229 mg CO₂, 1.890 mg H₂O; 1.814 mg Subst., 0.286 ml N₂ bei 22°C/731 Torr.

C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ (244.1)	Ber.	C 49.20	H 4.54	N 17.22
	Gef.	C 49.43	H 4.66	N 17.55

16.7 Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid (18)

16.7.1 Monomerer 1,3-Dipol

11.0 g (37.4 mmol) 2-(2-Pyridinioamino)isochinolinium-dichlorid (36) wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 4.0 g Natriumcarbonat in wenig Wasser versetzt. Die intensiv orangerote Lösung wurde mit 4-mal 70 ml Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt. Die über Magnesiumsulfat getrocknete organische Phase wurde nach Filtrieren im Vak. eingeeengt, bis sich Kristalle abschieden. Die übersättigte Lösung verdünnte man mit wenig Schwefelkohlenstoff und kühlte sofort im Kühlschrank auf -18°C ab. Nach 48 h wurden 7.55 g (91 %) orangerote feine Kristalle isoliert. Erneutes Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff ergab ein analysenreines Präparat vom Schmp. $126-130^{\circ}\text{C}$ (Zers.); Lit. 18: 116°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = -0.58$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1-H), 1.76 (dd, $J = 7.5$ und 1.5 Hz, 3-H), 1.98 (m, 6-H, Pyridylrest), 2.22 - 2.77 (m, 6H), 3.29 (d, fein aufgespalten, $J = 8.5$ Hz, 3-H, Pyridylrest), 3.53 (m, 5-H, Pyridylrest); siehe Abb. 1.

IR (KBr): 1630 m, 1590 sst, 1532 st (Aromatenschwingungen); starke Banden bei 1471, 1412, 1335, 1109 und 1094; 765, 750 cm^{-1} st (C_6H_4^- und $\text{C}_5\text{H}_4\text{N-CH}$ -Wagging).

UV (Chloroform): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 460 (4.20), 255 nm (4.25); (Chlorbenzol): 335 (3.72), 400 (sh 3.99), 450 (4.20), 467 nm (4.20).

(87): 3.459 mg Subst., 9.648 mg CO₂, 1.520 mg H₂O; 1.674 mg Subst., 0.290 ml N₂ bei 24°C/723 Torr.

C ₁₄ H ₁₁ N ₃ (221.3)	Ber.	C 76.00	H 5.00	N 19.00
	Gef.	C 76.12	N 4.92	N 18.94

16.7.2 8,8a,16,16a-Tetrahydro-8,16-di-(2-pyridyl)-s-tetrazino[6,1-a:3,4-a']diisochinolin (39)

4.43 g (20.0 mmol) 18 wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Die tiefrote Lösung engte man nach 7 d bei Raumtemperatur im Vak. ein. Der rotbraune Rückstand wurde aus Chloroform/Ether kristallisiert, wobei 1.84 g (42 %) Dimeres 39 in feinen rotbraunen Kristallen isoliert wurden. Aus heißem Schwefelkohlenstoff wurden braune, derbe Prismen für analytische Zwecke gewonnen, Schmp. 135-140°C (Zers.). Beim Lösen des rotbraunen 39 in organischen Solvenzien entstand stets die tiefrote Farbe durch im Gleichgewicht befindliches 18.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.85-3.48 (m, 18H), 3.78 (d, J = 7.5 Hz, 6-H + 14-H), 4.57 (d, J = 7.5 Hz, 5-H + 13-H); daneben Signale von 18. siehe Abb. 2.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 98.84 (C-5 und C-13), 71.49 (C-8a und C-16a).

IR (KBr): 1630 st (Enamin-C=C); 1536, 1565 st (Aromat); 765 und 6.85 cm⁻¹ st (Aromaten- und CH=CH-Wagging).

MS (70 eV, 195°C): m/e = 442 (fehlt, M⁺), 440 (0.8 %, M⁺ - 2H),

360 (0.5 %, 440 - Pyridin·H⁺), 347 (1 %, M⁺- 2-Aminopyridin·H⁺), 310 (1 %, 440 - Isochinolin·H⁺), 221 (4 %, M⁺/2), 220 (84 %, 440/2), 129 (100 %, Isochinolin).

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 460 (2.98), 308 nm (4.39).

(122): 3.996 mg Subst., 11.168 mg CO₂, 1.810 mg H₂O; 2.501 mg Subst., 0.425 ml N₂ bei 25°C/735 Torr.

C ₂₈ H ₂₂ N ₆	(442.6)	Ber.	C 76.00	H 5.00	N 19.00
		Gef.	C 76.27	H 5.07	N 18.82

16.8 Pyridinium-N-(2-pyridyl)imid (22)

Die Darstellung erfolgte analog zu 18 aus 47. Aus Schwefelkohlenstoff kamen bei -18°C derbe, gelbbraune Kristalle mit Schmp. 118-121°C, Ausb. 72 %. Der freie 1,3-Dipol 22 ist im Kühlschrank unbegrenzt haltbar.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 0.98 (m, 2-H und 6-H), 2.12 (m, 6-H, 2-Pyridyl), 2.52-2.82 (m, 4H), 3.44 (d, J = 8.5 Hz, durch Fernkopplungen fein aufgespalten, 3-H, 2-Pyridyl), 3.59 (m, 5-H, 2-Pyridyl); vgl. Abb. 3.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.73 (s, C-2), 145.62 (d, C-6), 138.59 (d, C-2 und C-6), 136.33 (d, C-4), 128.98 (d, C-4), 125.19 (d, C-3 und C-5), 113.29 (d, C-5), 111.84 (d, C-3); vgl. Abb. 4.

IR (KBr): 1618 st, 1594 sst, 1534 st (Aromatenschwingungen); sehr starke Absorptionen bei 1418, 1470 + 1455, 1342 cm⁻¹.

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 267 (4.02), 325 (3.57), 435 nm (4.12).

(94): 3.807 mg Subst., 9.811 mg CO_2 , 1.770 mg H_2O ; 1.825 mg Subst., 0.417 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/716$ Torr.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$ (171.2)	Ber.	C 70.16	H 5.30	N 24.54
	Gef.	C 70.33	H 5.20	N 24.49

16.9 Schwefelkohlenstoff-Addukte von N-Imiden

16.9.1 2,3-Dihydro-3-phenyl-10bH-1,3,4-tetrazolo[2,3-a]-isochinolin-2-thion (37)

25.7 g (0.10 mol) 2-Anilino-isochinoliniumchlorid (33) wurden in 60 ml Wasser gelöst und mit 11.7 g (0.11 mol) Natriumcarbonat in 40 ml Wasser versetzt. Die tief rotbraune Suspension extrahierte man mit 5-mal 100 ml Schwefelkohlenstoff, trocknete die organischen Phasen kurz mit Magnesiumsulfat und engte die filtrierte Lösung bis zur beginnenden Abscheidung von feinen, gelbbraunen Kristallen im Vak. ein; in 2 d bei ca. -10°C schieden sich große, gelbbraune Rhomben ab. Bei schnellem Abkühlen erhielt man 37 als hellgelbes, feinkristallines Pulver. Schmp. $101-104^\circ\text{C}$ (Zers., ab 80°C Rotfärbung durch Abspaltung von Schwefelkohlenstoff), Ausb. 25.6 g (86 %).

Die kalte, gelbe Lösung von 37 in Schwefelkohlenstoff zeigte beim Erwärmen reversible Rotfärbung infolge Cycloreversion.

Lösungen in verschiedenen organischen Sovenzien waren aus dem gleichen Grund intensiv rot.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.00\text{--}3.20$ (m, 9 arom. H und 10b-H), 2.96 (s, 10b-H), 3.90 und 4.10 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H); (CS_2): $\tau = 2.00\text{--}3.00$ (m, 9 arom. H), 3.07 (s, 10b-H), 3.98 und 4.14 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 192.18$ (s, C=S), 108.12 (d, C-6), 71.54 (d, C-10b); vgl. Tab. 11.

IR (KBr): 1635 st (Enamin-C=C); 1590 m, 1495 st (Aromaten-schwingungen); 690, 770, 740 cm^{-1} st (je Doppelbande, arom. CH-Wagging).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 470 (3.76), 405 (3.83), 260 nm (4.08); (Chlorbenzol): 480 (3.78), 410 nm (3.88); $\log \epsilon$ -Werte bezogen auf 37 (MG 296.4); die Extinktionen waren zeitlich nicht konstant und wurden nach 30 min gemessen.

(39): 5.234 mg Subst., 12.419 mg CO_2 , 1.920 mg H_2O ; 3.265 mg Subst., 0.284 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/727$ Torr.

(57a): 5.724 mg Subst., 7.60 ml 0.005 M Bariumperchlorat.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ (296.4)	Ber.	C 64.83	H 4.08	N 9.45	S 21.64
	Gef.	C 64.76	H 4.10	N 9.47	S 21.28

16.9.2 2,3-Dihydro-3-(p-tolyl)-10bH-1,3,4-thiadiazolo-
[5,1-a]isochinolin-2-thion (38)

38 stellte man analog 37 dar. 2.71 g (10.0 mmol) 34 löste man in 5-6 ml Wasser, machte mit 1.17 g (11.0 mmol) Natriumcarbonat in 10 ml Wasser alkalisch und schüttelte mit 5-mal 20 ml Schwefelkohlenstoff aus. Nach Einengen im Vak. und langsamen Abkühlen (-10°C) kristallisierten nach 2 d 2.53 g (82 %) hellgelbe, lange Nadeln vom Schmp. $109-111^{\circ}\text{C}$ (Zers., ab 80°C Rotfärbung infolge Rückspaltung).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.22-3.00$ (m, 8 arom. H und 10b-H), 3.88 und 4.10 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 7.64 (s, CH_3); (CS_2): 2.27-3.00 (m, 8 arom. H), 3.10 (s, 10b-H), 4.00 und 4.18 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 7.63 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 191.74$ (s, C=S), 107.96 (d, C-6), 71.45 (d, C-10b), 21.16 (q, CH_3); vgl. Tab. 11.

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 475 sh (3.77), 400 (3.91), 290 sh (3.94), 260 nm (4.11); (Chlorbenzol): 480 sh (3.65), 402 nm (3.82); $\log \epsilon$ -Werte bezogen auf 38 (MG 310.4); die Extinktionen waren zeitlich nicht konstant und wurden nach 30 min ermittelt.

IR (KBr): 1634 st, scharf (Enamin-C=C); 1602, 1503, 1492 st (Aromatenschwingungen); 1055 st (C=S ?); 775 cm^{-1} st (C_6H_4 -Wagging).

(117): 4.595 mg Subst., 11.020 mg CO₂, 1.850 mg H₂O; 2.808 mg Subst., 0.233 ml N₂ bei 27°C/733 Torr; 5.261 mg Subst., 6.81 ml 0.005 M Bariumperchlorat.

C₁₇H₁₄N₂S₂ (310.4) Ber. C 65.47 H 4.55 N 9.02 S 20.65
Gef. C 65.45 H 4.51 N 9.11 S 20.75

16.9.3 1,2-Dihydro-1-phenyl-3aH-1,2,4-thiadiazolo[3,2-a]-pyridin-2-thion (48)

3.10 g (15.0 mmol) 1-Anilino-pyridiniumchlorid (46) wurden in 10 ml Wasser gelöst und mit 1.60 g (15.1 mmol) Soda in 15 ml Wasser versetzt. Die tiefrote Lösung von 19 schüttelte man mit 250 ml Schwefelkohlenstoff aus. Es erfolgte in wenigen min Farbumschlag nach gelbbraun und es begann die Abscheidung eines in Schwefelkohlenstoff schwerlöslichen, feinen gelben Niederschlags. Nach Absaugen und schnellem Waschen mit Schwefelkohlenstoff (unter N₂) und Trocknen im Vak. erhielt man 1.53 g (41 %) hellgelbe, feinkristalline Substanz vom Schmp. 70-75°C (Zers., Rotfärbung infolge Rückspaltung).

Die Verbindung zersetzte sich langsam an der Luft bei Raumtemp.; dabei trat Verflüssigung zu einer zähen, braunen Masse mit Pyridingeruch ein. Unter Inertgas (N₂ oder Ar) bei ca. -15°C war 48 monatelang haltbar und für präparative Zwecke hinreichend rein. Umkristallisation aus Schwefelkohlenstoff gelang nicht; in anderen Lösungsmitteln erfolgte Lösung unter intensiver Rotfärbung (Cycloreversion). Zugabe eines Dipo-

larophils (z.B. Maleinsäure-dimethylester, Überschuß) entfärbte irreversibel.

(49): 4.850 mg Subst., 10.547 mg CO₂, 1.900 mg H₂O; 2.087 mg Subst., 0.220 ml N₂ bei 25°C/725 Torr.

C ₁₂ H ₁₀ N ₂ S ₂ (246.4)	Ber.	C 58.51	H 4.09	N 11.37
	Gef.	C 59.35	H 4.38	N 11.52

17. Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids

Häufig wurden vor den einzelnen Umsetzungen orientierende Vorversuche im NMR-Probenrohr durchgeführt. Dazu löste man 100 mg des Schwefelkohlenstoff-Adduktes 37 in 1 ml CDCl₃ oder C₆D₆ und "titrierte" mit einem Dipolarophil bis zum Farbumschlag von tiefrot nach blaßgelb. Bei langsamen Reaktionen war es erforderlich, die Komponenten vorher in äquimolaren Mengen abzuwiegen. Dieses Verfahren gestattete es, die Produktzusammensetzung, Neben- oder Folgereaktionen und kurzlebige Primäraddukte zu bestimmen.

17.1 Olefinische Dipolarophile

17.1.1 1,2,3,c-10b- und 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,t-2-dicarbonsäuredimethylester (25) und (51)

Die Darstellung von 25 erfolgte entsprechend Lit. 19 aus 33 und Fumarsäure-dimethylester.

Umsetzung von 37 mit Fumarsäure-dimethylester im NMR-Probenrohr in CDCl_3 lieferte ein Adduktverhältnis von 25 : 51 = 85 : 15.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 25 in Abb. 5. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten in Tab. 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 51 (zuordnungsfähige Signale aus Summenspektrum): τ = 3.83 und 4.73 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 6.35 (s, 3H, 2- CO_2CH_3), 6.80 (s, 3H, 1- CO_2CH_3).

17.1.2 1,2,3,c-10b- und 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,t-2-dicarbonensäuredinitril (52) und (53)

593 mg (2.00 mmol) 37 wurden in 5 ml Methylenchlorid gelöst und mit 156 mg (2.00 mmol) Fumarsäure-dinitril versetzt. Die zu Beginn intensiv rotbraune Lösung verblaßte in 5 min nach hellgelb. Man engte im Vak. ein, nahm den öligen Rückstand in wenig Chloroform/Ether auf, filtrierte und bewahrte im Kühlschrank auf. Nach 2 d erhielt man 260 mg (44 %) feiner, farbloser Nadeln von 52 mit Schmp. 146-150°C. Kristallisation aus Chloroform/Ether lieferte ein analysenreines Präparat mit Schmp. 149-150°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 2.47-3.17 (m, 9 arom. H), 3.75 und 4.31 (AB-System mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 5.41 (d, J = 7.1 Hz, 2-H), 5.54 (d, J = 9.5 Hz, 10b-H), 6.13 (dd, J = 7.1 Hz und 9.5 Hz, 1-H).

IR (KBr): 2245 m, scharf ($C\equiv N$); 1630 st (Enamin- $C=C$); 1600, 1595 sst, 1571 schw (Aromatenschwingungen); 755 sst, breit, 690 cm^{-1} st (Aromaten- und cis- $CH=CH$ -Wagging).

(75): 4.644 mg Subst., 13.030 mg CO_2 , 1.960 mg H_2O ; 2.026 mg Subst., 0.346 ml N_2 bei $24^\circ C/726$ Torr.

$C_{19}H_{14}N_4$ (298.4)	Ber.	C 76.49	H 4.73	N 18.78
	Gef.	C 76.57	H 4.72	N 18.75

Die Umsetzung von 37 mit Fumarsäure-dinitril im NMR-Probenrohr in $CDCl_3$ lieferte ein Adduktverhältnis 52 : 53 von etwa 90 : 10 (ermittelt aus dem Integral der gerade noch getrennt sichtbaren 6-H).

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 3.89$ und 4.35 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H); alle anderen Signale waren wegen Überlappung mit denen von 52 nicht erkennbar.

†7.1.3 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-3-phenyl-pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbonsäure-dimethylester (54) und (55)

Sehr bequem und mit einer Ausb. von 76 % erhielt man 54 aus äquimolaren Mengen 37 und Maleinsäure-dimethylester in Methylenchlorid. Umkristallisation erfolgte aus Chloroform/Ether; Schmp. $159-161^\circ C$ (Zers.). DURST ¹⁹⁾ und LINDNER ²⁴⁾ stellten 54 mit 33 und Triethylamin dar (Schmp. $158-161^\circ C$, 60 - 68 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 54 in Tab. 5. Die Lösung färbte sich rasch gelb und zeigte Signale des unter 13. beschriebenen 207.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.38$ und 170.30 (2 Ester- C=O), 100.26 (d, C-6), 66.79 (d, C-2), 62.63 (d, C-10b), 58.69 (d, C-1), 52.43 und 51.52 (m, 2 OCH_3); vgl. Tab. 11.

Aus der Mutterlauge eines 10 mmol-Versuchs zur Darstellung von 54 wurde das Diastereomere 55 durch SC an basischem Aluminiumoxid II mit Ether/Petrolether 1:1 als Fließmittel gewonnen. Wegen der geringen Stabilität von 55 in Lösung war es erforderlich, die Mutterlauge von 54 rasch aufzuarbeiten. 55 ($R_f = 0.70$) isolierte man als erste Fraktion, gefolgt von wenig 54 ($R_f = 0.46$). Kristallisation des blaßgelben Öls der ersten Fraktion gelang aus Ether/Petrolether bei -18°C und ergab 0.21 g (6 %) farblose feine Nadeln vom Schmp. $113-114^\circ\text{C}$. LINDNER ²⁴⁾ erhielt 55 als Öl in nicht ganz reiner Form ($^1\text{H-NMR}$) mit einer Ausb. von 5 %. Lösungen von 55 waren nur wenige h haltbar. Die bei LINDNER ²⁴⁾ beschriebene Umlagerung zu 188 wurde bestätigt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 55: $\tau = 2.63-3.25$ (m, 9 arom. H), 3.86 und 4.43 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 2-H), 5.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 10b-H), 6.00 (dd, $J = 10.5$ Hz und 9.5 Hz, 1-H), 6.38 (s, 6H, 1- und 2- CO_2CH_3).

IR (KBr): 1760, 1740 sst (Ester- C=O); 1635 st (Enamin- C=C);

1600, 1500 sst (Aromat); 1200, 1180 st, breit (Ester-C-O);
765, 755, 750 und 690 cm^{-1} st (Aromaten- und CH=CH-Wagging).

(108): 4.258 mg Subst., 10.797 mg CO_2 , 2.090 mg H_2O ; 3.700 mg
Subst., 0.260 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/723$ Torr.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (364.4)	Ber.	C 69.20	H 5.53	N 7.69
	Gef.	C 69.20	H 5.49	N 7.63

17.1.3.1 1,2,3,4a,6a,t-10b-Hexahydro-3-phenyl-cyclobuta[c]-
pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2,5,6-tetracarbon-
säure-tetramethylester (160)

1.00 g (2.74 mmol) 54 versetzte man unter Rühren bei 0°C mit
0.50 g (3.52 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 5 ml
Ether. Nach 12 h bei Raumtemp. entfernte man Flüchtliges im
Ölpumpenvak. und erhielt nach viermaligem Umkristallisieren
aus Chloroform/Ether bei -10°C 0.43 g (31 %) blaßgelbe, seidig
glänzende Schuppen vom Schmp. $160-162^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.30$ (mc, 1 arom. H), 2.68-3.20 (m, 8
arom. H), 5.04 und 5.58 (AB-Spektrum mit $J = 4.8$ Hz, 4a-H
und 6a-H), 5.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 2-H), 5.41 (d, $J = 7.0$ Hz,
10b-H), 5.98 (dd, $J = 9.5$ Hz und 7.0 Hz, 1-H), 6.19 und 6.68
(zwei s, je 3H, 5- und 6- CO_2CH_3), 6.25 und 6.87 (zwei s, je
3H, 1- und 2- CO_2CH_3); (C_6D_6): $\tau = 2.05$ (mc, 1 arom. H), 2.77
-3.25 (m, 8 arom. H), 4.79 und 5.57 (AB-Spektrum mit $J =$
4.8 Hz, 4a-H und 6a-H), 5.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 2-H), 5.86 (d,
 $J = 7.5$ Hz, 10b-H), 6.37 (dd, $J = 9.5$ Hz und 7.5 Hz, 1-H),

6.50, 6.55, 6.88, 7.17 (4 s, je 3H, 4 CO₂CH₃); vgl. Abb. 24.

IR (KBr): 1755, 1730 sst, breit (Ester-C=O); 1645 m (C=C);
1595, 1485 st (Aromatenschwingungen); 1200 sst, 1285, 1250 st
(Ester-C-O); 750 st, 690 cm⁻¹ st (Aromaten-CH-Wagging).

(115): 4.865 mg Subst., 11.405 mg CO₂, 2.220 mg H₂O; 4.379 mg
Subst., 0.222 ml N₂ bei 26°C/726 Torr.

C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₈ (506.5)	Ber.	C 64.02	H 5.17	N 5.53
	Gef.	C 63.98	H 5.11	N 5.53

17.1.3.2 2,3-Dihydro-6-(methoxycarbonylmethyl)-[5,1-a]-
isochinolin-1,2-dicarbonensäure-dimethylester (207)

Die Vorschrift von DURST ¹⁹⁾ wurde modifiziert. 9.00 g (30.4 mmol) Schwefelkohlenstoff-Addukt 37 wurden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4.40 g (30.5 mmol) Maleinsäure-dimethylester versetzt. Nach 30 min engte man die gelbe Lösung im Vak. ein und nahm den kristallinen Rückstand in 20 ml Methanol und 80 ml Methylenchlorid auf. In die klare, gelbe Lösung leitete man unter Eiskühlung etwa 15 min trockenen Chlorwasserstoff ein und bewahrte 2 h bei Raumtemperatur auf. Den öligen Rückstand, der beim Einengen im Vak. resultierte, nahm man in 50 ml Methylenchlorid auf und schüttelte mit verd. Ammoniak. Die organische Phase färbte sich hierbei leuchtend gelb; man zog noch 3mal mit Methylenchlorid aus, engte ein und reinigte die dickflüssige, tiefgelbe Masse (10.8 g) durch SC an basischem Al₂O₃ II-III mit Essigester/Benzol/Petrol-

ether (1:2:1). Wegen der Lichtempfindlichkeit von 207 war es erforderlich, die Säulentrennung und alle späteren Operationen unter Lichtausschluß vorzunehmen. Die rasch wandernde, gelbe Fraktion wurde als Öl isoliert (5.21 g; 85 %) und aus Aceton/Benzol kristallisiert. Man erhielt 4.96 g hellgelbe, feine Kristalle vom Schmp. 182-184°C (DURST ¹⁹): 182-184°C, Ausb. 56 %).

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): τ = 0.02 (m, 1 arom. H), 2.33-3.02 (m, 9 arom. H), 4.97 (s, 1H, 2-H), 6.21 (s, 3H, 1-CO₂CH₃), 6.36 (s, 3H, Ester-OCH₃), 6.38 (s, 3H, Ester-OCH₃), 6.47 (s, breit, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 170.96 (s, Ester-C=O), 170.90 (s, Ester-C=O), 164.20 (s, 1-CO₂CH₃), 151.14 (s, C-10b), 146.75 (s, C-1 von N-C₆H₅), 135.32 (s, C-6a), 131.79, 131.48, 129.40, 129.40, 128.36, 128.14, 126.82, 125.12, 122.48, 118.57 (je d, 10 arom. CH), 123.52 (s, C-10a), 109.72 (s, C-6), 85.91 (s, C-1), 75.35 (d, C-2), 52.50, 52.20 (je q, 2 Ester-OCH₃), 50.69 (q, 1-CO₂CH₃), 35.41 (t, -CH₂-). Die Zuordnung erfolgte, soweit möglich, durch Vergleich mit den bekannten Daten von Isochinolin und Anilin sowie eine Abschätzung durch Inkremente für C-1 ²⁶).

MS (70 eV, 145°C): m/e = 434 (4.4 %, M⁺), 403 (2.4 %, M⁺-OCH₃), 375 (100 %, M⁺-CO₂CH₃), 316 (5.0 %, M⁺-2 CO₂CH₃), 303 (6.8 %, ?), 283 (7.1 %, ?), 257 (10 %, M⁺-3 CO₂CH₃), 187.5 (2.1 %, (M-CO₂CH₃)²⁺), 77 (8.1 %, C₆H₅). Hochauflösung für m/e 77 : 77.040 (ber. 77.03913).

IR (KBr): 1740 sst, breit (Ester-C=O); 1675 st (vermutlich C=O des Enamin- β -carbonesters); 1650, 1630 m (2 Enamin-C=C ?); 1600 m, 1520 sst, breit (Aromatenschwingungen); 1200, 1165 sst, breit (Ester-C-O); 1095 st (?); 690 m, 769, 758, 782 cm^{-1} st (C_6H_5^- und C_6H_4 -Wagging).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 385 (3.81), 420 (3.88), 275 nm (4.09).

(71): 3.902 mg Subst., 9.491 mg CO_2 , 1.790 mg H_2O ; 3.263 mg Subst., 0.202 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/729$ Torr.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (434.4)	Ber.	C 66.35	H 5.10	N 6.45
	Gef.	C 66.38	H 5.13	N 6.75

Eine 2mal aus Chloroform/Ether kristallisierte, analysenreine Probe gelangte zur Röntgenstrukturanalyse.

Deuterierung von 207:

150 mg (0.35 mmol) 207 wurden in 5 ml Methanol- d_4 mit einer Spatelspitze Natriummethanolat versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wurde die gelbe Lösung auf wenig Eis gegossen, mit verd. Essigsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Einengen und Kristallisieren aus Chloroform/Ether isolierte man 108 mg (72 %) 220 mit einem Schmp. von $181-183^\circ\text{C}$.

^1H -NMR (60 MHz, CDCl_3): τ = 0.00 (m, 1 arom. H), 2.30-3.20 (m, 9 arom. H), 4.88 (s, 1H, 2-H), 6.18 (s, 3H, 1- CO_2CH_3), 6.35 (s, 6H, 2 Ester- OCH_3).

17.1.4 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]iso-
chinolin-r-1-carbonitril-c-2-carbonsäure-methylester
(56) und -r-1-carbonsäure-methylester-c-2-carbo-
nitril (57)

2.57 g (10.0 mmol) 33 wurden in 50 ml Methylenchlorid suspen-
diert und unter Rühren mit 1.11 g (10.0 mmol) cis-3-Cyanacryl-
säure-methylester und 1.1 g (11 mmol) Triethylamin versetzt.
Die tiefrote Lösung entfärbte sich rasch und wurde nach 30 min
mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Abziehen der organischen Pha-
se im Vak. hinterblieb ein blaßgelbes Öl, welches auf Zugabe
von Ether spontan kristallisierte. Man erhielt 2.24 g (68 %) 56
lange, feine farblose Nadeln von 56 mit Rohschmp. 160-162°C;
nach Umkristallisieren aus Chloroform/Ether Schmp. 163-164°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.62-3.23 (m, 9 arom. H), 3.61 und 4.47
(AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 5.44 (d, J = 6.5 Hz,
10b-H), 5.53 (d, J = 9.0 Hz, 2-H), 6.15 (s, 3H, 2-CO₂CH₃) 6.19
(dd, J = 6.5 Hz und 9.0 Hz).

IR (KBr): 2240 schw, scharf (C≡N); 1760 sst, breit und 1735,
Schulter (Ester-C=O); 1630 st (Enamin-C=C); 1600 st, 1490 sst,
1575 m (Aromatenbanden); 1290, 1205, 1175 st, breit (Ester-C-O);
780, 760, 690 cm⁻¹ st (C₆H₅- und cis-CH=CH-Wagging); weitere
Banden bei 1121, 1110, 1030 und 914 cm⁻¹.

(123): 4630 mg Subst., 12.259 mg CO₂, 21.60 mg H₂O; 3.702 mg
Subst., 0.426 ml N₂ bei 26°C/735 Torr.

C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ (331.4)	Ber.	C 72.49	H 5.17	N 12.68
	Gef.	C 72.26	H 5.22	N 12.70

Aus der Mutterlauge des oben beschriebenen Versuchs wurde 57 durch SC an basischem Aluminiumoxid III mit Ether/Petrol-ether (1:1) als Fließmittel gewonnen. Man erhielt als erste Fraktion 620 mg eines farblosen Öls, gefolgt von wenig 56. Kristallisation der ersten Fraktion aus Chloroform/Ether bei -10°C lieferte 600 mg (18 %) farbloser Nadeln vom Schmp. $121-123^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.60-3.20$ (m, 9 arom. H), 3.67 und 4.59 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.16 (d, $J = 7.1$ Hz 10b-H), 5.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 6.23 (dd, $J = 7.1$ Hz und 8.0 Hz, 1-H), 6.70 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

IR (KBr): 2240 schw, scharf ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1740 sst, breit (Ester- $\text{C}=\text{O}$); 1630 st (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1490 sst, 1598 st, 1570 m (Aromatenbanden); 1205, 1176 sst, 1245, 1290 m, breit (Ester- $\text{C}-\text{O}$); 775, 755 sst, 694 cm^{-1} st (C_6H_5 - und cis- $\text{CH}=\text{CH}$ -Wagging); weitere Banden bei 1120, 1075, 1030, 960 und 911 cm^{-1} .

Umsetzung von 37 mit cis-3-Cyanacrylsäure-methylester im NMR-Probenrohr in CDCl_3 lieferte ein Adduktverhältnis 56 : 57 von 77 : 23 (ermittelt aus dem Integral der gerade noch getrennt sichtbaren Wasserstoffe in Position 6).

Erfolgloser Versuch zur Umlagerung von 56: 662 mg (2.00 mmol) 56 wurden in 20 ml Methanol mit 700 mg wasserfreier Pikrinsäure (3.06 mmol) 20 min unter Rückfluß erhitzt. Die klare, gelbe Lösung wurde mit verd. Ammoniak alkalisch gemacht, mit

4-mal 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt und die über Magnesiumsulfat getrocknete organische Phase im Vak. eingeeengt. Man erhielt 0.42 g eines tiefgelben Harzes, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): informationsarm; breite, wenig signifikante Banden. Die tiefgelbe Farbe deutet möglicherweise auf den Anteil eines 207 analogen Verbindungstyps.

17.1.5 1-Chlor-1,2,3,t-10b- und 1-Chlor-1,2,3,c-10b-tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonsäure-methylester (60) und (61)

60 stellte man analog 52 aus 2.96 g (10.0 mmol) 37 und 1.21 g (10.0 mmol) 2-Chloracrylsäuremethylester in 30 ml Methylenchlorid her. Kristallisation des blaßgelben, öligen Rohproduktes erfolgte aus Ether/Petrolether bei -10°C und ergab 2.20 g (65 %) gut kristallisierendes, farbloses 60 vom Schmp. $100-101^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.58-3.22$ (m, 9 arom. H), 3.77 und 4.58 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 4.97 (s, 10b-H), 5.60 und 5.93 (AB-Spektrum mit $J = -12.0$ Hz, 2-H_C und 2-H_D), 6.81 (s, 3H, 1-CO₂CH₃); vgl. Abb. 6.

IR (KBr): 1735 sst, scharf (Ester-C=O); 1635 st (Enamin-C=C); 1600, 1495 st (Aromatenbanden); 1250 st, breit (Ester-C-O); 770, 750, 690 cm^{-1} st (Aromaten- und cis-CH=CH-Wagging).

(128): 4.522 mg Subst., 11.104 mg CO₂, 2.090 mg H₂O; 3.283 mg Subst., 0.252 ml N₂ bei 26°C/713 Torr.

C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ (340.8)	Ber.	C 66.96	H 5.03	N 8.22
	Gef.	C 67.01	H 5.17	N 8.22

Umsetzung von 37 mit 2-Chloracrylsäure-methylester im NMR-Probenrohr in CDCl₃ lieferte ein Adduktverhältnis 60:61 von 82:18, wie aus den Integralen der Methylester-Signale ermittelt.

¹H-NMR (CDCl₃) von 61: τ = 3.68 und 4.52 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 5.00 (s, 10b-H), 5.45 und 6.32 (AB-Spektrum mit J = -12.8 Hz, 2-H_D und 2-H_C), 6.32 (s, 3H, 1-CO₂CH₃); vgl. Tab. 5.

17.1.6 1-Chlor-1,2,3,t-10b- und 1-Chlor-1,2,3,c-10b-tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril (62) und (63)

3.60 g (12.1 mmol) 37 wurden entsprechend der Vorschrift für 52 mit 1.10 g (12.6 mmol) 2-Chloracrylnitril in 25 ml Methylenchlorid umgesetzt. Kristallisation des teilkristallinen Rohproduktes aus Ether/Petrolether ergab als Spitzenfraktion nach 5 d im Kühlschrank 2.11 g (57 %) farblose, feine Nadeln vom Schmp. 103-104°C. Letztere waren erst nach viermaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Ether frei vom Isomerem 63, wie ¹H-NMR-Spektren lehrten. Man erhielt 1.13 g reines 62 mit unverändertem Schmp.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.58\text{--}3.18$ (m, 9 arom. H), 3.79 und 4.37 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.18 (s, 10b-H), 5.78 und 5.90 (AB-Spektrum mit $J = -13.0$ Hz, 2-H_C und 2-H_D).

IR (KBr): 2230 sschw ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1630 sst (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1600 st, 1565 m, 1495 sst (Aromatenbanden); 780, 760 sst, 705, 690 cm^{-1} st (aromat. CH- und cis-CH=CH-Wagging).

(86a): 4.023 mg Subst., 10.338 mg CO_2 , 1.670 mg H_2O ; 2.917 mg Subst., 0.372 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/708$ Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$ (307.8)	Ber.	C 70.24	H 4.59	N 13.65
	Gef.	C 70.13	H 4.65	N 13.56

Umsetzung von 37 mit 2-Chloracrylnitril im NMR-Probenrohr mit CDCl_3 lieferte ein Adduktverhältnis 62:63 von 68:32, ermittelt aus den Integralen der 10b-H-Singulets.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 63: $\tau = 3.68$ und 4.49 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.06 (s, 10b-H), 5.57 und 6.08 (AB-Spektrum mit $J = -12.5$ Hz, 2-H_D und 2-H_C); vgl. Tab. 5.

17.1.7 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-1-methyl-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonsäuremethylester (64) und (65)

Entsprechend der Vorschrift für 52 setzte man 1.48 g (5.00 mmol) 37 mit 0.50 g (5.00 mmol) Methacrylsäure-methylester in 10 ml Methylenchlorid um. SC des gelben, nicht kristallinen Rohprodukts an basischem Aluminiumoxid III mit Ether/

Petrolether(1:5) lieferte als zweite Fraktion ($R_f = 0.56$) nach Kristallisation aus Ether/Petrolether 0.55 g (34 %) 64 in farblosen Nadeln vom Schmp. $67-69^{\circ}\text{C}$,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.57-3.28$ (m, 9 arom. H), 3.77 und 4.67 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.71 (s, 10b-H), 5.74 und 6.73 (AB-Spektrum mit $J = -10.0$ Hz, $2-\text{H}_\text{C}$ und $2-\text{H}_\text{D}$), 6.80 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 8.67 (s, 3H, $1-\text{CH}_3$).

IR (KBr): 1730 sst (Ester-C=O); 1625 st (Enamin-C=C); 1600, 1490 sst, 1565 schw (Aromatenbanden); 1240 st, breit (Ester-C-O); 770, 750 sst, 690 cm^{-1} (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(130): 5.030 mg Subst., 13.849 mg CO_2 , 2.820 mg H_2O ; 3.211 mg Subst., 0.255 ml N_2 bei $24^{\circ}\text{C}/718$ Torr.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (320.4)	Ber.	C 74.97	H 6.29	N 8.74
	Gef.	C 75.14	H 6.27	N 8.62

Die oben beschriebene SC ergab als erste Fraktion ($R_f = 0.81$) nach Kristallisation aus Petrolether bei -10°C 0.29 g (18 %) farblose Würfel von 65 mit Schmp. $86-87^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.55-3.31$ (m, 9 arom. H), 3.77 und 4.63 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.11 (s, 10b-H), 5.79 und 6.74 (AB-Spektrum mit $J = -11.0$ Hz, $2-\text{H}_\text{D}$ und $2-\text{H}_\text{C}$), 6.40 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 8.83 (s, 3H, $1-\text{CH}_3$).

IR (KBr): 1725 sst (Ester-C=O); 1630 sst (Enamin-C=C); 1600, 1570, 1490 sst (Aromatenbanden); 1290, 1220 st, 1255 sst, breit (Ester-C-O); $760, 700\text{ cm}^{-1}$ sst (CH-Wagging); weitere

st Banden bei 1150, 1129, 1093 cm^{-1} .

(132): 5.111 mg Subst., 14.076 mg CO_2 , 2.920 mg H_2O ; 2.984 mg Subst., 0.243 ml N_2 bei $24^\circ\text{C}/718$ Torr.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (320.4)	Ber.	C 74.97	H 6.29	N 8.74
	Gef.	C 75.16	H 6.39	N 8.84

Umsetzung von 37 mit Methacrylsäure-methylester in CDCl_3 im NMR-Probenrohr ermöglichte die Bestimmung des Adduktverhältnisses 64:65 von 69:25 (Auswertung der Integrale der 1-CH_3 -Gruppen im Summenspektrum). Bezüglich der geringen (6 %) Beteiligung eines Adduktes umgekehrter Orientierung vgl. S. 56.

17.1.8 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-1-methyl-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril
(66) und (67)

2.96 g (10.0 mmol) 37 wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0.67 g (10.0 mmol) Methacrylnitril versetzt. Die Entfärbung der tiefroten Lösung erfolgte in 5 h und man erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels im Vak. ein braunes Öl, welches in Ether gelöst und nach dem Filtrieren mit wenig Petrolether versetzt wurde. Nach 2 d bei -10°C isolierte man 1.07 g (38% 66 in farblosen Würfeln mit Rohschmp. $123\text{--}126^\circ\text{C}$. Erneutes Kristallisieren aus Ether/Petrolether ergab ein analysenreines Präparat mit Schmp. $126\text{--}127^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.62\text{--}3.15$ (m, 9 arom. H), 3.77 und 4.44

(AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.90 (s, 10b-H), 6.06 und 6.50 (AB-Spektrum mit $J = -11.0$ Hz, 2-H_C und 2-H_D), 8.59 (s, 3H, 1-CH₃).

IR (KBr): 2230 m, scharf (C≡N); 1630 st (Enamin-C=C); 1600 st 1570 m, 1495 sst (Aromatenbanden); 750, 770, 785, 690 cm⁻¹ (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(120): 3.616 mg Subst., 10.511 mg CO₂, 1.930 mg H₂O; 2.970 mg Subst., 0.393 ml N₂ bei 24°C/722 Torr.

C ₁₉ H ₁₇ N ₃ (287.4)	Ber.	C 79.41	H 5.96	N 14.62
	Gef.	C 79.33	H 5.97	N 14.45

Umsetzung von äquimolaren Mengen 37 und Methacrylnitril im NMR-Probenrohr in CDCl₃ lieferte ein Adduktverhältnis 66 : 67 von 56 : 39 (ermittelt aus dem Integral der Methyl-Singulets). Bezüglich der Beteiligung eines geringen Anteils (5 %) eines Adduktes umgekehrter Orientierung vgl. S. 58.

¹H-NMR (CDCl₃) von 67: $\tau = 3.74$ und 4.62 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.26 (s, 10b-H), 5.93 und 6.65 (AB-Spektrum mit $J = -11.0$ Hz, 2-H_D und 2-H_C), 8.78 (s, 3H, 1-CH₃); vgl. Tab. 5.

17.1.8.1 1,2,3,4a,6a,t-10b-Hexahydro-1-methyl-3-phenyl-cyclobuta[c]pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril-5,6-dicarbonsäure-dimethylester (157)

1.00 g (3.48 mmol) 66 versetzte man bei 0°C mit 1.00 g (7.04 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 5 ml Ether

und rührte die Suspension 12 h bei Raumtemp. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile im Ölpumpenvak. bei 40°C und zweimaliger Kristallisation des braunen Harzes aus Chloroform/Ether erhielt man 0.84 g (57 %) farblose, feine Prismen mit Schmp. 156-157°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.12\text{--}3.20$ (m, 9 arom. H, ein H als mc bei 2.20), 5.24 und 5.30 (AB-Spektrum mit $J = 4.5$ Hz, 4a-H und 6a-H), 5.48 (d, $J = -11.0$ Hz, 2-H_C), 6.19 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.23 (s, 10b-H), 6.55 (d, $J = -11.0$ Hz, 2-H_D), 6.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 8.48 (s, 3H, 1- CH_3); (C_6D_6): 1.98 (mc, 1 arom. H), 2.73-3.43 (m, 8 arom. H), 5.23 und 5.31 (AB-Spektrum mit $J = 4.5$ Hz, 4a-H und 6a-H), 6.03 (d, $J = -11.0$ Hz, 2-H_C), 6.62 (s, 10b-H), 6.65 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.20 (d, $J = -11.0$ Hz, 2-H_D), 9.19 (s, 3H, 1- CH_3).

IR (KBr): 2230 schw ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1730, 1715 sst, breit (Ester- $\text{C}=\text{O}$); 1650 st ($\text{C}=\text{C}$ Cyclobuten); 1600, 1490 st (Aromatenbanden); 755 st, 700 cm^{-1} m (Ar-H-Wagging).

(133): 3.630 mg Subst., 9.300 mg CO_2 , 1.750 mg H_2O ; 2.728 mg Subst., 0.245 ml N_2 bei 24°C/718 Torr.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (429.5)	Ber.	C 69.91	H 5.40	N 9.79
	Gef.	C 69.92	H 5.39	N 9.75

17.1.9 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-3-phenyl-pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonsäure-methylester (68) und (69)

1.48 g (5.00 mmol) 37 wurden in 10 ml Methylenchlorid mit 0.47 g (5.50 mmol) Acrylsäure-methylester versetzt. Die Entfärbung der tiefroten Lösung erfolgte sehr rasch; nach 15 min engte man die gelbbraune Lösung im Vak. ein. Die Trennung des Rohproduktes gelang durch SC an basischem Aluminiumoxid III mit Ether/Petrolether (1:1) als Fließmittel und ergab 0.58 g (38 %) blaßgelbes, öliges 68 als zweite Fraktion ($R_f = 0.57$). Aus Ether/Petrolether kristallisierten bei -18°C 0.32 g analysenreine, farblose Prismen mit Schmp. $73-74^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.60-3.22$ (m, 9 arom. H), 3.78 und 4.62 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 10b-H), 6.20 (m, $J = -12.5$ Hz und 6.1 Hz, 2- H_C), 6.26 (m, $J = -12.5$ Hz und 8.9 Hz, 2- H_D), 6.65 (m, $J = 8.9$ Hz, 8.9 Hz und 6.1 Hz, 1- H_A), 6.86 (s, 3H, 1- CO_2CH_3); obige Daten im Bereich von $\tau = 5.00-7.00$ sind die mit LAME ³⁸⁾ berechneten; vgl.

Abb. 7.

IR (KBr): 1740 sst, breit (Ester-C=O); 1630 sst (Enamin-C=C); 1600, 1570, 1495 sst (Aromatenbanden); 1190, 1170 sst, breit (Ester-C-O); 777, 755 sst, 695 cm^{-1} st (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(121): 3.912 mg Subst., 10.700 mg CO_2 , 2.050 mg H_2O ; 3.113 mg Subst., 0.268 ml N_2 bei $26^{\circ}\text{C}/710$ Torr.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (306.4)	Ber.	C 74.49	H 5.92	N 9.15
	Gef.	C 74.64	H 5.86	N 9.18

Umsetzung von 37 mit Acrylsäuremethylester im NMR-Probenrohr in CDCl_3 lieferte ein Adduktverhältnis 68 : 69 von 57 : 43 (aus dem Integral der 10b-H-Signale). Die erste Fraktion ($R_f = 0.74$) der oben beschriebenen SC erwies sich als das Minder-mengen-Isomere 69. Man isolierte 0.21 g (14 %) farbloses, öli-ges Material.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.60\text{--}3.15$ (m, 9 arom. H), 3.83 und 4.49 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.53 (m, 10b-H), 6.10–6.41 (m, 6H, 2-H₂, 1-H und 1-CO₂CH₃ bei 6.38); vgl. Abb. 8.

17.1.10 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]-isochinolin-r-1-carbonsäure-phenylester (70)

1.48 g (5.00 mmol) 37 wurden analog 68 mit 0.89 g (6.00 mmol) Acrylsäurephenylester in 15 ml Benzol umgesetzt. Das nach dem Eindampfen erhaltene braune Harz ergab nach PSC an basischem Aluminiumoxid mit Ether/Petrolether 5:1 als Fließmittel 0.64 g (35 %). Dreimaliges Umkristallisieren aus Ether/Petrolether brachte 0.27 g analysenreiner, farbloser Kristalle vom Schmp. 124–125°C.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\tau = 2.68\text{--}3.62$ (m, 14 arom. H), 3.77 und 4.75 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 10b-H), 6.18 (dd, $J = -11.3$ Hz und 5.8 Hz, 2-H_C), 6.63 (m, $J = -11.3$ Hz und 8.2 Hz, 2-H_D), 6.94 (m, $J = 8.3$ Hz, 8.2 Hz und 5.8 Hz, 1-H_A); obige Daten sind die mit LAME³⁸⁾ im Bereich

von $\tau = 4.50-7.50$ ppm berechneten; vgl. Abb. 9.

IR (KBr): 1750 sst, breit (Ester-C=O); 1625 st (Enamin-C=C); 1600, 1490 sst, 1568 m (Aromatenbanden); 1140, 1195, 1160 sst, breit (Ester-C-O); 750 sst, 770, 740 m, 690 cm^{-1} sst (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(79c): 5.114 mg Subst., 14.706 mg CO₂, 2.540 mg H₂O.

(79): 3.461 mg Subst., 0.241 ml N₂ bei 25°C/723 Torr.

C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ (368.4)	Ber.	C 78.24	H 5.47	N 7.60
	Gef.	C 78.48	H 5.56	N 7.59

17.1.11 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-4-phenyl-
pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril (72)
und (73)

2.96 g (10.0 mmol) 37 wurden mit 0.55 g (10.4 mmol) Acryl-
nitril in 25 ml Benzol umgesetzt. Die Entfärbung der dunklen
Lösung erfolgte sehr rasch; man engte im Vak. ein, nahm den
hlaßgelben, zähen Rückstand in Ether auf, filtrierte von Un-
löslichem ab und versetzte mit Petrolether. Nach 8 d im Kühl-
schrank isolierte man 0.89 g (33 %) farblose, lockere Nadeln
mit Schmp. $110-112^{\circ}\text{C}$.

¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 2.63-3.23$ (m, 9 arom. H), 3.80 und 4.44
(AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.51 (d, $J = 7.7$
Hz, 10b-H), 6.17 (dd, $J = -11.5$ und 8.9 Hz, 2-H_D), 6.49 (m,
 $J = -11.5$ Hz und 5.6 Hz, 2-H_C), 6.76 (m, $J = 7.7$ Hz, 5.6 Hz

und 8.9 Hz, $1-H_A$); obige Daten sind die mit LAME ³⁸⁾ im Bereich $\tau = 5.00-7.00$ berechneten; vgl. Abb. 10.

(C_6H_6): $\tau = 4.57$ (d, $J = 7.5$ Hz, 6-H) 5.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 10b-H), 6.78 (mc, 2H, 2- H_2), 7.48 (m, $J = 8.5$ Hz, 8.0 Hz und 5.6 Hz, $1-H_A$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 118.75$ (s, $C\equiv N$), 105.15 (d, C-6), 60.65 (d, C-10b), 54.95 (t, C-2), 39.43 (d, C-1); vgl. Tab. 11.

IR (KBr): 2240 m, scharf ($C\equiv N$); 1630 st (Enamin- $C=C$); 1600, 1490 st (Aromatenbanden); 780, 755 st, breit, 690 cm^{-1} st (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) = 297 (3.81).

(46): 4.717 mg Subst., 13.694 mg CO_2 , 2.450 mg H_2O ; 3.079 mg Subst., 0.425 ml N_2 bei $24^\circ C/724$ Torr.

$C_{18}H_{15}N_3$ (273.3)	Ber.	C 79.10	H 5.53	N 15.37
	Gef.	C 79.23	H 5.81	N 15.11

Einengen der Mutterlauge des oben beschriebenen Versuchs ergab 1.63 g braunes Öl. SC an basischem Aluminiumoxid IV mit Ether/Petrolether (1:1) lieferte 0.59 g (21 %) blaßgelbes, nicht kristallisierendes 73 (erste Fraktion). Lösungen von 73 in Chloroform oder Benzol waren nur wenige h haltbar; NMR-spektroskopisch ließ sich Umlagerung zu 191 nachweisen.

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 2.62-3.35$ (m, 9 aromat. H), 4.00 und 4.56 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.71 (m, $J = 9.3$ Hz, 10b-H), 6.31 (m, $J = -10.8$ Hz und 9.8 Hz, 2- H_C), 6.45

(m, $J = -10.8$ Hz und 8.1 Hz, $2-H_D$), 6.56 (m, $J = 9.3$ Hz, 9.8 Hz und 8.1 Hz, $1-H_B$); die obigen Daten sind die mit LAME ³⁸⁾ im Bereich von $\tau = 5.50-7.00$ berechneten; vgl. Abb. 11.

Umsetzung von 37 mit Acrylnitril im NMR-Probenrohr in C_6D_6 lieferte ein Adduktverhältnis 72:73 von $56:44$ (aus dem Integral der 5-H-Dubletts).

17.1.12 8a,9,11a,11b-Tetrahydro-9,9-dimethyl-8-phenyl-8H-pyrazolo[4',3':3,4]pyrazolo[5,1-a]isochinolin-11a-carbonsäure-methylester (75)

1.00 g (3.37 mmol) 37 wurden in 10 ml Methylenchlorid mit 0.52 g (3.37 mmol) 3,3-Dimethyl-3H-pyrazol-5-carbonsäure-methylester (74) versetzt. Nach 5 min engte man die blaßgelbe Lösung im Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Chloroform/Ether. Es wurden 1.19 g (94%) farblose, stark lichtbrechende derbe Prismen vom Schmp. $166-167^\circ C$ (Zers. unter Aufschäumen; N_2 -Abspaltung ?) isoliert.

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 2.50-3.30$ (m, 9 aromat. H), 4.09 und 4.76 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, $5-H$ und $6-H$), 4.79 (s, $11b-H$), 6.23 (s, $8a-H$), 6.33 (s, $3H$, $11a-CO_2CH_3$), 8.26 und 8.68 (2 s, je $3H$, $9-(CH_3)_2$).

IR (KBr): 1730 sst, breit (Ester-C=O); 1630 sst (Enamin-C=C); 1600 , 1490 sst, breit (Aromatenbanden); 1430 st ($N=N$?); $1275, 1245$, 1215 sst, breit (Ester-C-O); 780 , 770 , 750 , 690

cm^{-1} sst (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(102): 4.840 mg Subst., 12.511 mg CO_2 , 2.560 mg H_2O ; 2.856 mg Subst., 0.390 ml N_2 bei $25^\circ\text{C}/720$ Torr.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (374.5)	Ber.	C 70.57	H 5.92	N 14.96
	Gef.	C 70.54	H 5.92	N 14.82

17.1.13 1,2,3,10b-Tetrahydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]-isochinolin (49)

2.57 g (10.0 mmol) 2-Anilino-isochinoliniumchlorid (33) wurden in 15 ml Wasser gelöst, mit gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid ausgezogen. Nach kurzem Trocknen über Magnesiumsulfat setzte man der roten, organischen Phase 3.80 g (10.3 mmol) Vinyl-triphenylphosphoniumbromid zu und engte die gelbbraune Lösung nach 15 min im Vak. ein. Ohne weitere Reinigung schüttelte man das braune, zähe Primäraddukt 76 mit 12 ml 7-proz. Natronlauge 45 min bei Raumtemp. und extrahierte die dunkle, klebrige Mischung mit 3-mal 50 ml Ether. Triphenylphosphinoxid wurde aus der getrockneten, eingeengten Etherphase nach Animpfen kristallin abgetrennt. Aus der Mutterlauge konnte 49 durch SC an basischem Aluminiumoxid III mit Petrolether als Fließmittel abgetrennt werden. 49 wanderte knapp unter der Front ($R_f = 0.89$), dicht gefolgt von einer nicht identifizierten, sich rasch an der Luft braun färbenden, öligen Substanz. Kristallisation von 0.66 g öligem, nicht einheitlichem Rohprodukt aus Petrol-

ether bei -10°C ergab 0.17 g (7 %) farbloses 49 mit Schmp. $74-76^{\circ}\text{C}$. Die Ausbeuten an 49 schwankten bei mehrmaligem Wiederholen und hingen neben der Reaktionszeit von der Konzentration und Menge der Natronlauge ab.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.82-3.39$ (m, 9 arom. H), 4.01 und 4.74 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.95 (dd, $J = 10.6$ Hz und 6.3 Hz, 10b-H), 6.66 (m, $J = -10.0$ Hz, 9.5 Hz und 2.8 Hz, 2- H_C), 6.85 (m, $J = -10.0$ Hz, 8.4 Hz und 8.2 Hz, 2- H_D), 7.64 (m, $J = -11.4$ Hz, 10.6 Hz, 9.5 Hz und 8.2 Hz, 1- H_B), 7.93 (m, $J = -11.4$ Hz, 6.3 Hz, 8.4 Hz und 2.8 Hz, 1- H_A); Obige Daten sind die mit LAME ³⁸⁾ im Bereich von $\tau = 5.50-8.50$ berechneten; vgl. Abb. 12. Die Lösung war nur wenige h haltbar; es erfolgte Umlagerung zu 190.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 102.19$ (d, C-6), 58.76 (d, C-10b), 49.96 (t, C-2), 35.30 (t, C-1); vgl. Tab. 11. Daneben erkennt man Signale von 190.

IR (KBr): 1800-1950 schw (Aromaten-Kombinationsschwingungen); 1623 sst (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1603, 1569, 1492 sst (Aromatenbanden); 782, 763, 752, 692 cm^{-1} sst (Ar-H- und cis- $\text{CH}=\text{CH}$ -Wagging).

(ÄP): 4.328 mg Subst., 13.025 mg CO_2 und 2.420 mg H_2O ; 3.480 mg Subst., 0.360 ml N_2 bei $25^{\circ}\text{C}/725$ Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (248.3)	Ber.	C 82.22	H 6.50	N 11.28
	Gef.	C 82.13	H 6.26	N 11.30

17.1.14 1,2,3,10b-Tetrahydro-1,1-dimethyl-3-phenyl-2-pyrrolidinopyrazolo[5,1-a]isochinolin (80)

Entsprechend der Vorschrift für 56 setzte man aus 2.56 g (10.0 mmol) 33 in 25 ml Methylenchlorid den 1,3-Dipol in Gegenwart von 1.30 g (10.4 mmol) 1-Pyrrolidinoisobuten mit 1.10 g (10.9 mmol) Triethylamin frei. Nach 15 min wurde aufgearbeitet und aus Ether/Petrolether in der Kälte kristallisiert. 2.11 g (61 %) rohes 80 vom Schmp. 105-107°C ergaben nach Umlösen aus Ether/Petrolether bei -10°C 1.81 g (52 %) blaßgelbe, lange Nadeln vom Schmp. 109-110°C (ab 90°C Rotfärbung infolge Rückspaltung).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.60-3.25 (m, 9 arom. H), 3.68 und 4.83 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 5.78 (s, 2-H), 5.83 (s, 10b-H), 6.95 (mc, 4H, 2 -N-CH₂-), 8.19 (mc, 2 CH₂), 8.90 und 8.92 (2 s, je 3H, 2 1-CH₃).

IR (KBr): 1800-1925 schw (C₆H₄-Obertöne); 1620 sst (Enamin-C=C); 1595, 1570, 1490 sst (Aromatenbanden); 770, 755, 740 sst, 695 cm⁻¹ st (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 330 (3.77), 265 nm (4.00) bei 25°C; (Chlorbenzol, 60°C): 330 (3.84); langer "Schwanz" im Sichtbaren bei 400-550 nm.

(32): 3.629 mg Subst., 10.648 mg CO₂, 2.580 mg H₂O. (17): 2.980 mg Subst., 0.326 ml N₂ bei 26°C/730 Torr.

C ₂₃ H ₂₇ N ₃ (345.5)	Ber.	C 79.96	H 7.88	N 12.16
	Gef.	C 80.08	H 7.96	N 12.00

Erwärmte man 80 in verschiedenen Lösungsmitteln, trat ab etwa 60°C eine reversible, intensive Rotfärbung auf. Es gelang, das freigewordene Pyrrolidinoisobuten nach saurer Hydrolyse über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Isobutyraldehyds nachzuweisen: 500 mg (1.45 mmol) 80 wurden in 10 ml 70-proz. Ethanol 15 min bei Siedehitze gehalten. Die tiefrote Lösung versetzte man sodann mit 400 mg (2.02 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1.5 ml konz. Schwefelsäure und 2 ml Ethanol. Es erfolgte Farbumschlag nach gelb und nach einiger Zeit schieden sich gelbe Nadeln ab vom Schmp. 181-183°C (aus Ethanol/Wasser); Mischschmp. mit authentischer Probe zeigte keine Depression; Ausb. 24 %.

17.1.15 8a,9,10,11,11a,11b-Hexahydro-8a-morpholino-8-phenyl-8H-cyclopenta[3,4]pyrazolo[5,1-a]isochinolin (81)

81 stellte man analog zu 80 aus 2.56 g (10.0 mmol) 33, 1.56 g (10.2 mmol) 1-Morpholinocyclopenten und 1.10 g (10.9 mmol) Triethylamin dar. 1.62 g (43 %) Rohkristallisat vom Schmp. 124-127°C ergaben nach Kristallisation aus Ether/Petrolether 1.25 g (33 %) farblose Kristalle mit Schmp. 129-130°C. Lösungen von 81 zeigten reversible Thermochemie infolge Rückspaltung.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.52-3.33 (m, 9 arom. H), 3.86 und 4.71 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 6-H und 5-H), 5.77 (d, J = 10.0 Hz, 11b-H), 6.28 (mc, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 6.35-6.79 (m, 1H,

11a-H), 7.23 (mc, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 7.67-8.60 (m, 6H, 9-, 10-, 11-H₂).

IR (KBr): 1625 st (Enamin-C=C); 1600, 1495 st (Aromatenbanden); 750 st, sehr breit, 695 cm⁻¹ st (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(23): 5.059 mg Subst., 14.271 mg CO₂, 3.370 mg H₂O; 2.793 mg Subst., 0.293 ml N₂ bei 25°C/715 Torr.

C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O (373.5)	Ber.	C 77.18	H 7.29	N 11.25
	Gef.	C 76.99	H 7.45	N 11.30

17.1.16 8,10,11,12,12a,12b-Hexahydro-8-phenylindazolo-
[3,2-a]isochinolin (83) und 6,6a,7,11b,14,15,16,-
17-Octahydro-5H-5,7[1',2']benzenoindolo[2,3-c]iso-
chinolin (197)

Es wurde versucht, das Primäraddukt 82 analog zu 80 darzustellen. Dazu setzte man 14 aus 2.56 g (10.0 mmol) 33 in 25 ml Methylenchlorid in Gegenwart vom 1.71 g (10.2 mmol) 1-Morpho-
linocyclohexen mit 1.10 g (10.9 mmol) Triethylamin frei. Nach der Aufarbeitung blieb ein dunkles, braunes Öl zurück, welches mit Ether digeriert wurde. Von schmutzig-grünen Flocken filtrierte man ab und versetzte mit wenig Petrolether. Nach 8 d im Kühlschrank isolierte man neben 0.52 g rohem, kristallinem 197 (Schmp. 230-235°C) nach Einengen der Mutterlauge im Ölpumpenvak. bei 40°C eine braune, ölige Substanz, bei der es sich dem ¹H-NMR-Spektrum zufolge um 83 handelt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 83: $\tau = 2.13\text{--}3.27$ (m, arom. H), 3.83 und 4.65 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 6-H und 5-H), 4.80 (s, verbreitert, 9-H), 5.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 12b-H), 6.30 (mc, Reste von $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ aus Morpholin), 6.58 (mc, 1H, 12a-H), 7.22 (mc, Reste von $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ aus Morpholin), 7.40–9.00 (m, 10-, 11-, 12- H_2).

Umlösen des rohen 197 aus Chloroform/Ether ergab 0.36 g (12 %) analysenreines 197 mit Schmp. $240\text{--}245^\circ\text{C}$ (Zers.); vgl. Kap. 21.5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 197: $\tau = 2.44\text{--}3.15$ (m, arom. H), 4.69 (dd, $J = 6.0$ Hz und 1.6 Hz, 6a-H), 5.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 11b-H), 6.06 (s, breit, 5-H), 7.50 (s, breit, NH), 7.85 (mc, 4H, 14-, 17- H_2), 8.22–8.86 (m, 4H, 15-, 16- H_2); $J_{5,6a} = 1.6$ Hz wurde durch ein Entkopplungs-Experiment gesichert; vgl. Abb. 30.

(36): 3.958 mg Subst., 12.159 mg CO_2 , 2.380 mg H_2O ; 2.661 mg Subst., 0.220 ml N_2 bei $25^\circ\text{C}/731$ Torr.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (300.4)	Ber.	C 83.96	H 6.71	N 9.33
	Gef.	C 83.84	H 6.73	N 9.11

17.1.17 10,11,12,13,13a,13b-Hexahydro-8-phenyl-8H-cyclohepta[3,4]pyrazolo[5,1-a]isochinolin (85)

85 stellte man analog 83 dar. 3.90 g (15.2 mmol) 33, 2.90 g (16.0 mmol) 1-Morpholinocyclohepten und 1.70 g (16.8 mmol)

Triethylamin in 30 ml Methylenchlorid ergaben nach der Aufarbeitung 5.44 g eines braunen Öls, aus dem sich im Laufe eines Monats bei Raumtemp. 1.12 g (23 %) farbloses, feinkristallines 85 mit Schmp. 96-100°C abschied. Ein aus Chloroform/Ether umgelöstes Präparat (100-102°C) wurde analysiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 2.48-3.23 (m, 9 aromt. H) 3.75 und 4.51 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 6-H und 5-H), 4.19 (m, 1H, 9-H), 6.15 (d, J = 10.0 Hz, 13b-H), 6.73 (m, 1H, 13a-H), 7.48-9.05 (m, 8H, 10-, 11-, 12-, 13-H₂); vgl. Abb. 13.

IR (KBr): 1630 st (Enamin-C=C); 1595, 1490 st (Aromatenbanden); 765, 755, 750 st, 690 cm^{-1} m (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(59): 4.988 mg Subst., 15.375 mg CO_2 , 31.40 mg H_2O ; 3.331 mg Subst., 0.274 ml N_2 bei 27°C/719 Torr.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (314.4)	Ber.	C 84.04	H 7.05	N 8.91
	Gef.	C 84.12	H 7.04	N 8.85

17.1.18 2-Ethyliden-1,2,3,10b-tetrahydro-1-methyl-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin (87)

Entsprechend der Vorschrift für 83 setzte man 2.56 g (10.0 mmol) 33 in 25 ml Methylenchlorid mit 1.55 g (10.0 mmol) frisch bereitetem 3-Morpholino-penten-2 und 1.10 g (10.0 mmol) Triethylamin um. Das nach wässriger Aufarbeitung erhaltene braune Öl erwärmte man 6 h im Ölpumpenvak. auf 40°C; Kristallisation gelang nicht.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), nur zuordnungsfähige Signale des Rohspektrums:
 τ = 2.30-3.45 (m, arom. H), 3.70 und 4.63 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 4.82 (mc, 1H, Enamin-H), 6.27 (d, J = 10.0 Hz, 10b-H), 7.75 (q, 1H, J = 7.0 Hz, 1-H), 8.53 (s, breit, Ethyliden- CH_3 ?), 8.90 (d, J = 7.0 Hz, 1- CH_3).

17.1.19 Erfolglose Umsetzungen von 14 mit olefinischen Dipolarophilen

Reaktionspartner	Bedingungen	Ergebnis
<u>n-Butyl-vinyl-ether</u>	a) 37 mit überschüssigem Dipolarophil in CH_2Cl_2 , 14 d	Keine Entfärbung der tiefroten Lösungen; undefinierbare, dunkle Rückstände
<u>3,4 Dihydro-2H-pyran</u>		
<u>1-Ethoxy-cyclohexen</u>		
<u>1-Hexen</u>	b) wie oben, ohne Lösungsmittel	
<u>Cyclopenten</u>		

17.2 Winkelgespannte Dipolarophile

17.2.1 8,8a,9,10,11,12,12a,12b-Octahydro-8-phenyl-9,12-methanoindazolo[3,2-a]isochinolin (88)

1.48 g (5.00 mmol) 37 wurden in 5 ml Methylenchlorid mit 5.00 g (53.2 mmol) Norbornen versetzt. Nach 24 h befreite man die dunkelbraune Lösung im Ölpumpenvak. von flüchtigen Bestandteilen und reinigte den festen Rückstand durch SC an basischem

Al_2O_3 III mit Benzol als Fließmittel. Man isolierte 0.66 g (42 %) blaßgelbes Öl, welches nach Kristallisation aus Ether/Petrolether 0.59 g (38 %) farbloses 88 mit Schmp. $153-154^\circ\text{C}$ ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.72-3.32$ (m, 9 arom. H), 3.93 und 4.55 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 6-H und 5-H), 6.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 12b-H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 8a-H), 7.46 (s, breit, 9-H ?), 7.54 (dd, $J = 7.5$ Hz und 8.5 Hz, 12a-H), 7.82 (s, breit, 12-H ?), 8.17-9.24 (m, 6H, 10-, 11-, 13-H₂).

IR (KBr): 1620 st (Enamin-C=C); 1600, 1500 sst, 1570 m (Aromatenbanden); 795, 770, 750, 735 st, 695 cm^{-1} sst (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(31): 4.034 mg Subst., 12.453 mg CO_2 , 2.540 mg H_2O ; 2.765 mg Subst., 0.221 ml N_2 bei $24^\circ\text{C}/733$ Torr.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (314.4)	Ber.	C 84.04	H 7.05	N 8.91
	Gef.	C 84.25	H 7.05	N 8.86

11.2.2. 8,8a,9,12,12a,12b-Hexahydro-8-phenyl-9,12-methanoindolo[3,2-a]isochinolin-8a,12a-dicarbonsäuredimethylester (89)

0.74 g (2.50 mmol) 37 wurden in 5 ml Methylenchlorid mit 0.52 g (2.50 mmol) Norbornadien-5,6-dicarbonsäuredimethylester versetzt. Nach 30 min engte man im Vak. ein und kristallisierte den braunen Rückstand aus Chloroform/Ether. Nach 2 d im Kühl-

schränk isolierte man 0.65 g (61 %) farblose Würfel mit Schmp. 189-190°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.63\text{--}3.22$ (m, 9 arom. H), 3.50 und 3.73 (AB-Spektrum mit $J = 5.5$ Hz, zusätzlich aufgespalten mit $J = 3.3$ Hz im Tieffeldteil und 2.9 Hz im Hochfeldteil, 10-H und 11-H), 3.53 und 4.69 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 6-H und 5-H), 5.13 (s, 12b-H), 6.31 und 7.02 (2 s, je 3H, 8a- und 12a- CO_2CH_3), 6.30 und 6.81 (2 breite s, je 1H, 9-H und 12-H), 8.00 und 8.42 (AB-Spektrum mit $J = (-)10.0$ Hz, breit, 13- H_2).

IR (KBr): 1735 sst, breit (Ester- C=O); 1630 m (Enamin- C=C); 1600, 1500 st, 1570 schw (Aromatenbanden); 1290 st, 1240 sst, breit (Ester- C-O); 765, 745 st, 720, 695 cm^{-1} schw (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

(83): 4.090 mg Subst., 10.844 mg CO_2 , 1.970 mg H_2O ; 2.700 mg Subst., 0.162 ml N_2 bei 21°C/729 Torr.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (428.5)	Ber.	C 72.88	H 5.65	N 6.54
	Gef.	C 72.62	H 5.39	N 6.68

17.3 Acetylenische Dipolarophile

17.3.1 3,10b-Dihydro-3-phenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (91)

NMR-spektroskopischer Nachweis: 100 mg 37 wurden in 1 ml CDCl_3 gelöst und bei 0°C mit Propiolsäure-methylester (geringer Überschuß) versetzt. Das sofort bei 0°C registrierte $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

zeigte neben Propiolsäure-methylester die Signale von 91. Die tiefrote Lösung entfärbte sich nicht; nach 30 min waren die Signale von 91 völlig zugunsten breiter Banden verschwunden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 0°C): $\tau = 2.18$ (d, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 2.37-3.23 (m, 9 arom. H), 4.06 und 4.29 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 4.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 10b-H), 6.28 (s, CO_2CH_3 von Propiolsäure-methylester), 6.41 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7.07 (s, $\text{C}\equiv\text{C-H}$ von Propiolsäure-methylester).

17.3.2 3,10b-Dihydro-2,3-diphenylpyrazolo[5,1-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (92)

NMR-spektroskopischer Nachweis: 100 mg 37 wurden bei Raumtemp. in 1 ml CDCl_3 mit Phenylpropiolsäure-methylester (geringer Überschuß) umgesetzt. Ein nach 30 min registriertes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte neben überschüssigem Alkinester die Signale von 92. Es erfolgte keine Entfärbung der tiefroten Lösung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.45$ -3.30 (m, arom. H), 3.62 und 4.33 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 4.12 (s, 10b-H), 6.58 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$); (C_6D_6): 2.45-3.33 (m, arom. H), 3.64 und 4.40 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 4.07 (s, 10b-H), 6.88 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$); nach 24 h waren die Signale von 92 verschwunden. Es erfolgte Entfärbung und Trübung der Probenlösungen.

17.3.3 Umsetzungen mit Diethylaminopropin

17.3.3.1 1,2,3,10b-Tetrahydro-2-methyl-3-phenyl-2-thioxopyrazolo[5,1-a]isochinolin-1-thio-N,N-diethylcarboxamid (94)

296 mg (1.00 mmol) 37 wurden in 5 ml Chloroform gelöst und unter Argon mit 145 mg (1.30 mmol) Diethylaminopropin versetzt. Der Farbumschlag der dunklen Lösung von rotbraun nach gelb erfolgte nach etwa 15 min. Man engte im Vak. ein, kristallisierte den Rückstand aus Chloroform/Ether und erhielt nach 4 d im Kühlschrank 0.27 g (65 %) leuchtend gelbe, feine Nadeln mit Schmp. 158-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 33°C): τ = 1.80-3.08 (m, 9 arom. H), 3.81 und 4.62 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 4.87 (s, 10b-H), 5.40-7.80 (breite Banden ohne Feinstruktur, 4H, 2 -N-CH₂-), 7.96 (s, 3H, 1-CH₃), 8.94 (t, J = 7.0 Hz, 6H, 2 Ethyl-CH₃); vgl. Abb. 14.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 198.54 (s, Thioamid-C=S), 193.94 (s, C-2), 104.26 (d, C-6), 71.64 (s, C-1), 71.39 (d, C-10b), 46.00 (breit, N-CH₂-), 25.73 (q, 1-CH₃), 10.00 (breit, Ethyl-CH₃).

IR (KBr), 1630 st (Enamin-C=C); 1590, 1570 schw, 1495 sst (Aromatenbanden); 770, 750 sst, 691 cm⁻¹ st (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

UV (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ) = 375 (sh), 400 (sh), 305 nm (4.21);

vgl. Abb. 16.

MS (70 eV, 140°C): m/e = 407 (0.8 %, M⁺), 278 (26 %, M⁺- Isochinolin), 263 (3 %, 278 - CH₃), 249 (11 %, 278 - C₂H₅), 245 (6 %, 278 - SH), 206 (3 %, 278 - N(C₂H₅)₂), 185 (7 %, 278 - C₆H₅-NH₂), 174 (20 %), 143 (1 %, 278 - C₆H₅-N=C=S), 129 (100 %, Isochinolin), 111 (17 %), 102 (22 %), 77 (27 %, C₆H₅);

Hochauflösungen für:

m/e = 278 ber. 278.09115 (C₁₄H₁₈N₂S₂) gef. 278.0919

m/e = 129 ber. 129.0578 (C₉H₇N) gef. 129.0587

(74): 4.322 mg Subst., 10.682 mg CO₂, 2.420 mg H₂O; 2.531 mg Subst., 0.237 ml N₂ bei 23°C/725 Torr; 3.890 mg Subst., 3.85 ml 0.005 M Bariumperchlorat.

C ₂₃ H ₂₅ N ₃ S ₂ (407.6)	Ber.	C 67.78	H 6.18	N 10.31	S 15.73
	Gef.	C 67.45	H 6.27	N 10.30	S 15.86

17.3.3.2 2-[2,3-Dihydro-3-phenyl-10bH-1,3,4-thiadiazolo-
[2,3-a]isochinolin-2-yliden]-N,N-diethylpropan-
thioamid (95)

1.48 g (5.00 mmol) 37 und 1.52 g (20.0 mmol) Schwefelkohlenstoff löste man in 10 ml Methylenchlorid und tropfte im Laufe von 30 min 0.56 g (5.00 mmol) Diethylaminopropin in 5 ml Methylenchlorid unter Argon zu. Die orangefarbene Lösung engte man im Vak. ein, kristallisierte den Rückstand in der Kälte aus Ether um und erhielt 1.04 g (51 %) blaßgelbe, derbe Tafeln vom Schmp. 131-132°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.63\text{--}3.13$ (m, 9 arom. H), 3.74 und 4.16 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 3.74 (s, 10b-H), 5.5–6.6 (breiter Hügel ohne Feinstruktur, 4H, 2 N-CH_2 -), 8.00 (s, 3H, CH_3), 8.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2 Ethyl- CH_3); vgl.

Abb. 15.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 199.07$ (s, Thioamid- $\text{C}=\text{S}$), 117.87 (d, C-5), 106.66 (d, C-6), 73.19 (d, C-10b), 45.5 (breit, N-CH_2 -), 19.45 (q, CH_3), 12.5 (breit, Ethyl- CH_3).

IR (KBr): 1620 m (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1575, 1560 sst, 1500 m (Aromatenbanden und Thioamid- C-N ?); 750, 742, 702, 698 cm^{-1} st (Ar-H- und $\text{CH}=\text{CH}$ -Wagging); st Banden bei 1270 und 825 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 275 (sh), 312 (3.77), 325 nm (3.80); vgl. Abb. 16.

MS (70 eV, 105°C : $m/e = 407$ (fehlt, M^+ ; erscheint bei 110°C und 2.5 kV Multiplier-Spannung), 278 (11 %, M^+ - Isochinolin), 263 (1 %, 278 - CH_3), 249 (5 %, 278 - C_2H_5), 245 (2.5 %, 278 - SH), 206 (1 %, 278 - $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 185 (3 %, 278 - $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$), 174 (8 %), 157 (3 %), 129 (100 %, Isochinolin), 77 (8 %, C_6H_5);

Hochauflösungen für:

$m/e = 278$ ber. 278.09115 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$) gef. 278.0919

$m/e = 129$ ber. 129.0578 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$) gef. 129.0739

(72): 4.658 mg Subst., 11.548 mg CO_2 , 2.600 mg H_2O ; 3.422 mg Subst., 0.314 ml N_2 bei $23^\circ\text{C}/731$ Torr; 6.781 Subst., 6.65 ml 0.005 M Bariumperchlorat.

$C_{23}H_{25}N_3S_2$ (407.6) ber. C 67.78 H 6.18 N 10.31 S 15.73
 gef. C 67.66 H 6.25 N 10.18 S 15.72

17.3.3.3 Schwefelkohlenstoff und Diethylaminopropin

2.00 g (26.3 mmol) Schwefelkohlenstoff wurden in 20 ml absol. Ether unter Argon bei $-78^{\circ}C$ vorgelegt und 2.20 g (19.8 mmol) Diethylaminopropin in 10 ml absol. Ether langsam zugetropft. Anschließend rührte man die leuchtend gelbe Lösung 1 h bei $-40^{\circ}C$, wärmte auf Raumtemp. auf und isolierte nach 12 h im Kühltisch 0.34 g (9 %) orangefarbene, feine Kristalle von 100 mit Schmp. $167-172^{\circ}C$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): τ = 6.18 (q, J = 7.0 Hz, 4H, 2 $N-CH_2-$), 8.12 (s, 6H, 2 CH_3), 8.73 (t, J = 7.0 Hz, 6H, 2 Ethyl- CH_3).

IR (KBr): 1635 sst (Enamin- $C=C$?); sst Banden bei 1495, 1430 breit, 1310, 1282, 1250, 1140 cm^{-1} .

MS (70 eV, $140^{\circ}C$): m/e = 374 (70 %, M^+), 310 (49 %, $M^+ - S_2$), 281 (65 %, $310 - C_2H_5$), 190 (14 %), 187 (39 %, $M^+/2$), 186 (11%), 158 (30 %, $M^+/2 - C_2H_5$), 155 (22 %, $M^+/2 - S$), 154 (100 %, $M^+/2 - SH$), 126 (63 %), 122 (10 %), 115 (32 %, $M^+/2 - N(C_2H_5)_2$), 98 (27 %).

(77): 4.349 mg Subst., 8.200 mg CO_2 , 2.750 mg H_2O ; 3.476 mg Subst., 0.240 ml N_2 bei $25^{\circ}C/725$ Torr; 3.895 mg Subst., 8.28 ml 0.005 M Bariumperchlorat.

$C_{16}H_{26}N_2S_4$ (374.7) Ber. C 51.29 H 7.00 N 7.48 S 34.23
 Gef. C 51.46 H 7.08 N 7.54 S 34.08

17.4 Heteromehrfachbindungen

17.4.1 1,2,3,10b-Tetrahydro-1,1,3-triphenylpyrazolo-
[5,1-a]isochinolin-2-on (110)

1.78 g (6.00 mmol) 37 wurden in 20 ml Methylenchlorid mit 1.16 g (6.00 mmol) Diphenylketen in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Nach sofortiger Entfärbung engte man im Vak. ein, kristallisierte den hellgelben Rückstand aus Ether/Petrolether in der Kälte und isolierte 2.09 g (84 %) blaßgelbe, derbe Würfel von 110 mit Schmp. 104-105°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.00-3.43 (m, 19 arom. H), 3.84 (s, 10b-H), 4.10 und 5.08 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H).

IR (KBr): 1710 sst (5-Ringlactam-C=O); 1630 st (Enamin-C=C); 1595 st, 1490 sst (Aromatenbanden); 770, 750, 695 cm⁻¹ st (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(80): 4.827 mg Subst., 14.860 mg CO₂, 2.350 mg H₂O; 3.492 mg Subst., 0.210 ml N₂ bei 21°C/712 Torr.

C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O (414.5)	Ber.	C 84.03	H 5.47	N 6.75
	Gef.	C 84.02	H 5.45	N 6.54

Versuch zur Reduktion von 110 mit Lithiumaluminiumhydrid entsprechend Lit. 7: 500 mg 110 wurden mit Lithiumaluminiumhydrid 5 h in absol. Ether unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzte man die etherische Phase mit 40proz. Kalilauge, wobei intensive Rotfärbung auftrat. Zugabe von überschüssigem

Acrylnitril ließ die Farbe irreversibel verschwinden. Möglicherweise erlitt das Reduktions-Produkt Rückspaltung in 14 und 1,1-Diphenyl-ethylen.

17.4.2 1,2,3,10b-Tetrahydro-3-phenyltetrazolo[5,1-a]-isochinolin-1,2-dicarbonsäure-di-tert.-butylester (111)

1.48 g (5.00 mmol) 37 wurden in 10 ml Methylenchlorid mit 1.15 g (5.00 mmol) Azodicarbonsäure-di-tert.-butylester versetzt. Die Reaktion erfolgte in Sekundenfrist, man engte im Vak. ein, kristallisierte den Rückstand aus Ether/Petrolether und isolierte 1.24 g (55 %) blaßgelbe Würfel von 111 mit Schmp. 98-100°C (intensive Rotfärbung der Schmelze infolge Rückspaltung). Lösungen von 111 in Benzol oder Chloroform zeigten beim Erwärmen reversible Rotfärbung durch freies 14.

¹H-NMR (C₆D₆): τ = 1.83-3.32 (m, 9 arom. H), 3.47 und 4.44 (AB-Spektrum mit J = 7.9 Hz, 5-H und 6-H), 3.93 (s, 10b-H), 8.72 (s, 18H, 2 CO₂C(CH₃)₃), daneben bei 8.58 und 8.63 zwei sehr kleine Singulets.

IR (KBr): 1750, 1710 sst (Ester-C=O) 1645 st (Enamin-C=C); 1600, 1495 st (Aromatenbanden); 1325, 1290, 1160 sst, breit (Ester-C-O); 775, 765, 700, 690 cm⁻¹ st (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(81): 4.863 mg Subst., 11.929 mg CO₂, 2.920 mg H₂O; 3.394 mg Subst., 0.395 ml N₂ bei 25°C/716 Torr.

$C_{25}H_{30}N_4O_4$ (450.5)	Ber.	C 66.65	H 6.71	N 12.44
	Gef.	C 66.94	H 6.72	N 12.56

18. Cycloadditionen des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids

18.1 Olefinische Dipolarophile

18.1.1 1,2,3,c-10b- und 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)-pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,t-2-dicarbonsäure-dimethylester (112) und (113)

221 mg (1.00 mmol) 18 wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und mit 144 mg (1.00 mmol) Fumarsäure-dimethylester versetzt. Nach etwa 20 min war die tiefrote Farbe verblaßt. Man engte im Vak. ein, kristallisierte den blaßgelben Rückstand aus Ether/Petrolether und isolierte nach 24 h im Kühlschrank 300 mg (82 %) farblose Blättchen von 112 mit Schmp. 123-124°C.

^1H -NMR ($CDCl_3$): τ = 1.65-3.55 (m, 8 arom. H), 3.67 und 4.43 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 4.43 (d, J = 7.5 Hz, 2-H, bei 60°C getrennt von 6-H), 5.55 (d, J = 10.0 Hz, 10b-H), 6.04 (dd, J = 10.0 Hz und 7.5 Hz, 1-H), 6.23 und 6.33 (2 s, je 3H, 2 CO_2CH_3); vgl. Abb. 17.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 171.45, 170.97 (je s, Ester-C=O), 104.23 (d, C-6), 64.80 (d, C-2), 63.40 (d, C-10b), 56.06 (d, C-1), 52.67, 52.29 (je q, Ester- OCH_3); vgl. Tab. 11.

IR (KBr): 1745, 1730 sst (Ester-C=O); 1630 st (Enamin-C=C); 1590 sst, 1565 st (Aromatenbanden); 770 st, breit, 676 cm^{-1} m (=CH-Wagging).

(118a): 3.703 mg Subst., 8.930 mg CO_2 , 1.780 mg H_2O ; 2.990 mg Subst., 0.314 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/733\text{ Torr}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (365.4)	Ber.	C 65.74	H 5.24	N 11.50
	Gef.	C 65.81	H 5.38	N 11.52

Zum Nachweis von 113 setzte man 18 in CDCl_3 im NMR-Probenrohr mit Fumarsäure-dimethylester um. Neben den überwiegenden Signalen von 112 war das $1\text{-CO}_2\text{CH}_3$ -Signal einer Spur 113 bei 6.73 zu erkennen.

18.1.2 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo-
 [5,1-a]isochinolin-r-1,t-2-dicarbonensäure-dinitril
 (114)

114 stellte man analog 112 aus 221 mg (1.00 mmol) 18 und 79 mg (1.01 mmol) Fumarsäuredinitril dar. Man erhielt 216 mg (72 %) farblores 114 vom Schmp. $150\text{-}151^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.65\text{-}3.18$ (m, 8 arom. H), 3.67 und 4.24 (AB-Spektrum mit $J = 7.5\text{ Hz}$, 5-H und 6-H), 4.03 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2-H), 5.68 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 10b-H), 6.16 (dd, $J = 9.5\text{ Hz}$ und 7.0 Hz , 1-H).

IR (KBr): 2250 st (scharf $\text{C}\equiv\text{N}$); 1635 sst (Enamin-C=C); 1595, 1575 sst, 1495 st (Aromatenbanden); 780, 755 sst, 685 cm^{-1} st

(Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(S92): 4.251 mg Subst., 11.251 mg CO₂, 1.710 mg H₂O; 2.015 mg Subst., 0.449 ml N₂ bei 29°C/721 Torr.

C ₁₈ H ₁₃ N ₅ (299.3)	Ber.	C 72.22	H 4.38	N 23.40
	Gef.	C 72.23	H 4.50	N 23.41

18.1.3 1-Chlor-1,2,3,c-10b-tetrahydro-3-(2-pyridyl)-pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,t-2-dicarbon-säure-dimethylester (115)

Zum Nachweis von 115 setzte man 18 in CDCl₃ im NMR-Probenrohr mit Chlorfumarsäure-dimethylester um.

¹H-NMR (CDCl₃) in Tab. 6; J_{5,6} = 7.5 Hz.

18.1.4 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbon-säure-dimethylester (117) und (118)

Entsprechend der Vorschrift für 112 setzte man 3.00 g (13.6 mmol) 18 in 30 ml Methylenchlorid mit 2.00 g (13.9 mmol) Maleinsäure-dimethylester um. Nach 45 min engte man im Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Ether/Petrolether: 4.37 g (88 %) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 139-140°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.72-3.34 (m, 8 aromat. H), 3.52 und 4.63 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 4.53 (d, J = 9.2 Hz,

2-H), 5.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 10b-H), 6.17 (dd, $J = 7.9$ Hz und 9.2 Hz, 1-H), 6.29 (s, 3H, 2-CO₂CH₃), 6.84 (s, 3H, 1-CO₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 170.39, 170.14$ (je s, Carbonester-C=O), 101.57 (d, C-6), 63.36 (d, C-2), 61.09 (d, C-10b), 57.79 (d, C-1), 52.26, 51.44 (je q, Ester-OCH₃); vgl. Tab. 11.

IR (KBr): 1765, 1740 sst, breit (Ester-C=O); 1630 st (Enamin-C=C); 1595, 1575 st (Aromat); 1200 sst, breit (Ester-C-O); 775 cm⁻¹ st (C₆H₄-Wagging).

(88): 4.824 mg Subst., 11.648 mg CO₂, 2.300 mg H₂O; 3.550 mg Subst., 0.368 ml N₂ bei 24°C/723 Torr.

C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ (365.4)	Ber.	C 65.74	H 5.24	N 11.50
	Gef.	C 65.90	H 5.34	N 11.33

Die oben angefallene Mutterlauge von 117 wurde im Vak. eingengt und der ölige Rückstand einer SC an basischem Al₂O₃ der Akt. III mit Ether/Petrolether (1:1) als Fließmittel unterworfen. Als erste Fraktion isolierte man 0.45 g (9 %) öliges 118, gefolgt von wenig 117. Die Kristallisation von 118 gelang aus Ether/Petrolether bei -10°C und ergab 0.39 g farblose, feine Nadeln von 118 mit Schmp. 144-145°C.

¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.82-3.50$ (m, 8 arom. H), 3.90 und 4.40 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 2-H), 5.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 10b-H), 6.00 (dd, $J = 10.5$ Hz und 9.0 Hz, 1-H), 6.36 (s, 6H, 1-, 2-CO₂CH₃).

IR (KBr): 1745 sst, breit (Ester-C=O); 1630 st (Enamin-C=C);
1595 sst, 1565 st (Aromatenbanden); 1205 sst, breit (Ester-
C-O); 765 sst, breit, 695 cm^{-1} schw (=CH-Wagging).

(107a): 3.912 mg Subst., 9.410 mg CO_2 , 1.860 mg H_2O ; 2.998 mg
Subst., 0.320 ml N_2 bei $25^\circ\text{C}/723$ Torr.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (365.4)	Ber.	C 65.74	H 5.24	N 11.50
	Gef.	C 65.65	H 5.32	N 11.63

18.1.5 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-1-methyl-3-(2-pyridyl)-
pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbon-
säure-dimethylester (119)

Zum Nachweis von 119 setzte man 18 in CDCl_3 im NMR-Probenrohr
mit Citraconsäure-dimethylester um.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) in Tab. 6; $J_{5,6} = 8.0$ Hz.

18.1.6 1,2,3,t-10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo-
[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril-c-2-carbon-
säure-methylester (121) und -r-1-carbonsäure-
methylester-c-2-carbonitril (122)

Zum Nachweis von 121 und 122 setzte man wie bei 119 den 1,3-
Dipol 18 mit cis-3-Cyanacrylsäure-methylester in CDCl_3 um.
Dem infolge zahlreicher Überlappungen sehr komplexen $^1\text{H-NMR}$ -
Spektrum wurden die in Tab. 6 aufgeführten Daten entnommen.
Die 2- und 6-Protonen von 121 und 122 überlagern zu einem

nicht auflösbaren Multiplett bei τ 4.17-4.59, weshalb hier genaue τ -Werte nicht angegeben werden können.

18.1.7 1-Chlor-1,2,3,t-10b- und 1-Chlor-1,2,3,c-10b-tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonsäure-methylester (123) und (124)

Zum Nachweis von 123 und 124 setzte man wie bei 119 den 1,3-Dipol 18 in CDCl_3 mit Chloracrylsäure-methylester um. Dem Summen- ^1H -NMR-Spektrum entnahm man ein Adduktverhältnis 123:124 von 85:15; die NMR-Daten sind in Tab. 6 erfaßt.

18.1.8 1-Chlor-1,2,3,t-10b- und 1-Chlor-1,2,3,c-10b-tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril (125) und (126)

2.00 g (9.05 mmol) 18 wurden entsprechend der Vorschrift für 112 in 20 ml Methylenchlorid mit 0.80 g (9.14 mmol) 2-Chloracrylnitril umgesetzt. Der Farbumschlag von tiefrot nach hellgelb erfolgte in 1 min. Man isolierte nach Kristallisation aus Chloroform/Ether 1.94 g (70 %) 125 als farblose Nadeln vom Schmp. $110-111^\circ\text{C}$.

^1H -NMR (CDCl_3): τ = 1.70-2.32 (m, 8 arom. H), 3.78 und 4.35 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 4.71 (d, J = -13.0 Hz, 2- H_D), 5.37 (s, 10b-H), 6.08 (d, J = -13.0 Hz, 2- H_C).

IR (KBr): 2240 sschw ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1630 st (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1570, 1595

st (Aromatenbanden); 775, 785 st, 710 m (CH-Wagging); sst Banden bei 1472, 1438 cm^{-1} .

(91b): 4.110 mg Subst., 9.976 mg CO_2 , 1.560 mg H_2O ; 2.045 mg Subst., 0.340 ml N_2 bei $21^\circ\text{C}/725$ Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$ (308.8)	Ber.	C 66.13	H 4.24	N 18.15
	Gef.	C 66.24	H 4.25	N 18.41

Umsetzung von 18 mit dem Dipolarophil in CDCl_3 im NMR-Probenrohr lieferte ein 75:25-Verhältnis für 125:126. Die NMR-Daten von 126 sind in Tab. 6 erfaßt.

18.1.9 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-1-methyl-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril (127) und (128)

Zum Nachweis von 127 und 128 setzte man wie bei 119 den 1,3-Dipol 18 in CDCl_3 mit Methacrylnitril im NMR-Probenrohr um. Den Integralen der 1-CH_3 -Gruppen entnahm man ein 53:47-Verhältnis für 127:128; die NMR-Daten beider Isomeren sind in Tab. 6 erfaßt.

18.1.10 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonsäuremethylester (129) und (130)

1.00 g (4.52 mmol) 18 setzte man entsprechend der Vorschrift für 112 in 20 ml Methylenchlorid mit 0.50 g (5.81 mmol)

Acrylsäure-methylester um. Nach Entfärbung der Lösung (ca. 2 min) engte man im Vak. ein und unterwarf das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Trennung an basischem Al_2O_3 III mit Ether/Petrolether (1:1) als Fließmittel. Man erhielt 0.72 g (47 %) öliges 129 als zweite Fraktion. Die Kristallisation gelang aus Chloroform/Ether bei -10°C und ergab 0.64 g farblose Tafeln vom Schmp. $78-80^\circ\text{C}$. Die rascher wandernde erste Fraktion bestand aus dem Diastereomeren 130 (siehe unten).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 129: $\tau = 1.73-3.40$ (m, 8 arom. H), 3.77 und 4.59 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.24 (dd, $J = -11.2$ Hz und 8.5 Hz, $2-\text{H}_D$), 5.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 10b-H), 6.34 (dd, $J = -11.2$ Hz und 6.0 Hz, $2-\text{H}_C$), 6.68 (m, 1-H), 6.89 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$); (C_6D_6) : 1.75-3.63 (m, 8 arom. H), 3.80 und 4.68 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.08 (dd, $J = -11.2$ Hz und 8.6 Hz, $2-\text{H}_D$), 5.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 10b-H), 6.20 (dd, $J = -11.2$ Hz und 6.0 Hz, $2-\text{H}_C$), 6.98 (m, $J = 8.9$ Hz, 8.6 Hz und 6.0 Hz, 1-H), 7.08 (s, 3H, $1-\text{CO}_2\text{CH}_3$); vgl. Abb. 18.

IR (KBr): 1730 sst (Ester-C=O); 1630 sst (Enamin-C=C); 1595, 1570 sst (Aromatenbanden); 1185, 1165 sst, breit (Ester-C-O); 770, 755, 740 cm^{-1} st (Ar-H-Wagging).

(119): 4.524 mg Subst., 11.654 mg CO_2 , 2.300 mg H_2O ; 3.125 mg Subst., 0.382 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/736$ Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (307.3)	Ber.	C 70.34	H 5.58	N 13.67
	Gef.	C 70.30	H 5.69	N 13.51

Die oben beschriebene Trennung des Diastereomeren-Gemisches

aus 129 und 130 lieferte 130 als erste Fraktion. Versuche zur Kristallisation der 0.32 g (21 %) von blaßgelbem, öligem 130 schlugen fehl.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\tau = 1.72\text{--}3.70$ (m, 8 arom. H), 3.97 und 4.64 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 5.12 (m, 2- H_D), 5.48 (m, 10b-H), 6.20-6.57 (m, 2H, 1- H_B und 2- H_C), 6.84 (s, 3H, 1- CO_2CH_3); vgl. Tab. 6.

Umsetzung von 18 mit Acrylsäure-methylester in CDCl_3 im NMR-Probenrohr lieferte ein 60:40-Adduktgemisch für 129:130.

18.1.11 1,2,3,t-10b- und 1,2,3,c-10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1-carbonitril
(131) und (132)

0.44 g (1.99 mmol) 18 setzte man entsprechend der Vorschrift für 112 in 10 ml Methylenchlorid mit 0.15 g (2.83 mmol) Acrylnitril um. Kristallisation des Rohprodukts aus Chloroform/Ether ergab 0.21 g (38 %) farblose Nadeln von 131 mit Schmp. $157\text{--}158^\circ\text{C}$ (Lit. 18: $157\text{--}158^\circ\text{C}$, 71 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.67\text{--}3.30$ (m, 8 arom. H), 3.72 und 4.34 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 4.96 (m, 2- H_D), 5.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 10b-H), 6.23-6.87 (m, 2H, 1-H und 2- H_C); (C_6D_6): 1.50-3.67 (m, 8 arom. H), 3.98 und 4.56 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.16 (dd, $J = -11.5$ Hz und 9.0 Hz, 2- H_D), 6.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 10b-H), 6.76 (dd, $J = -11.5$ Hz, 5.5 Hz, 2- H_C), 7.53 (m, $J = 9.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz und 5.5 Hz, 1-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 118.95$ (s, $\text{C}\equiv\text{N}$), 106.04 (d, C-6), 61.66 (d, C-10b), 50.44 (dd, C-2), 38.84 (d, C-1); vgl. Tab. 11 und Abb. 22.

IR (KBr): 2240 m , scharf ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1630 st (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1595 sst , 1560 m , breit (Aromatenbänden); 1465 , 1430 sst (aliph. CH); 785 , 775 , 755 , 705 cm^{-1} ($=\text{CH}$ -Wagging).

(100): 4.047 mg Subst., 11.064 mg CO_2 , 1.910 mg H_2O ; 2.391 mg Subst., 0.451 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/724\text{ Torr}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (274.3)	Ber.	C 74.43	H 5.14	N 20.43
	Gef.	C 74.61	H 5.28	N 20.45

Die Mutterlauge von 131 wurde einer SC an basischem Aluminiumoxid III mit Ether/Petrolether (1:1) unterworfen. Man erhielt 0.13 (24 %) farbloses, öliges 132.

^1H -NMR (CDCl_3): $\tau = 1.70\text{--}3.40$ (m, 8 arom. H), 3.93 und 4.47 (AB-Spektrum mit $J = 7.5\text{ Hz}$, 5-H und 6-H), 5.37 (m, 2- H_D), 5.81 (m, 10b-H), $6.28\text{--}6.86$ (m, 2H, 2- H_C und 1-H); (C_6D_6): $1.50\text{--}3.58$ (m, 8 arom. H), 4.13 und 4.65 (AB-Spektrum mit $J = 7.5\text{ Hz}$, 5-H und 6-H), 5.40 (m, $J = -11.6\text{ Hz}$ und 7.6 Hz , 2- H_D), 6.06 (m, $J = 9.3\text{ Hz}$, 10b-H), 6.81 (m, $J = -11.6\text{ Hz}$ und 10.2 Hz , 2- H_C), 7.05 (m, $J = 10.2\text{ Hz}$, 9.3 Hz und 7.6 Hz , 1-H); obige Daten sind die im Bereich von $\tau = 5.00\text{--}7.50$ mit LAME ³⁸⁾ berechneten; vgl. Abb. 19.

Umsetzung von 18 mit Acrylnitril in C_6D_6 im NMR-Probenrohr lieferte ein 54:46-Gemisch für 131:132.

18.1.12 8a,9,11a,11b-Tetrahydro-9,9-dimethyl-8-(2-pyridyl)-
-8H-pyrazolo[4',3':3,4]pyrazolo[5,1-a]isochinolin-
11a-carbonsäure-methylester (133)

0.50 g (2.26 mmol) 18 wurden mit 0.35 g (2.27 mmol) 3,3-Dime-
thyl-3H-pyrazol-5-carbonsäure-methylester (74) in 20 ml Methy-
lenchlorid entsprechend der Vorschrift für 112 umgesetzt. Kri-
stallisation aus Chloroform/Ether ergab 0.77 g (91%) farblose,
lichtbrechende Prismen mit Schmp. 151-153°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.50-3.37 (m, 8 arom. H), 4.05 und 4.69
(AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 6-H und 5-H), 4.82 (s, 11b-H),
5.13 (s, 8a-H), 6.30 (s, 3H, 11a-CO₂CH₃), 8.32 (2 s, je 3H,
9-(CH₃)₂).

IR (KBr): 1735 sst (Ester-C=O); 1630 st (Enamin-C=C); 1595 sst,
1575, 1495 m (Aromatenbanden); 1470, 1435 sst; 1275 st, breit
(Ester-C-O); 775, 750, 690 cm⁻¹ st (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(S93): 3.935 mg Subst., 9.700 mg CO₂, 1.960 mg H₂O; 2.371 mg
Subst., 0.402 ml N₂ bei 24°C/723 Torr.

C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ (375.4)	Ber.	C 67.18	H 5.64	N 18.66
	Gef.	C 67.27	H 5.57	N 18.54

18.1.13 1,2,3,10b-Tetrahydro-3-(2-pyridyl)-pyrazolo[5,1-a]-
isochinolin (50)

2.21 g (10.0 mmol) 18 wurden in 50 ml Methylenchlorid mit
3.80 g (10.3 mmol) Vinyl-triphenylphosphoniumbromid versetzt.

Nach der raschen Entfärbung der zunächst tiefroten Lösung (ca. 2 min) engte man im Vak. ein und versetzte den orangeroten, zähen Rückstand aus rohem 134 mit 12 ml 7-proz. Natronlauge. Man schüttelte kräftig 45 min bei Raumtemp., extrahierte 3-mal mit 50 ml Ether und arbeitete entsprechend der Vorschrift für 49 (Kap. 17.1.13) weiter. SC an basischem Aluminiumoxid III mit Ether/Petrolether (1:1) lieferte 0.76 g (30 %) öliges 50 mit R_f 0.65, dicht gefolgt von einer weiteren, zersetzlichen Substanz unbekannter Natur. Kristallisation von rohem 50 aus Ether/Petrolether bei -18°C ergab 0.34 g (14 %) farblose Kristalle mit Schmp. $75-78^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): τ = 1.65-3.70 (m, 8 arom. H), 3.99 und 4.71 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 5.73 (m, 2- H_D), 6.27 (dd, 10b-H), 6.77 (m, 2- H_C), 7.42-8.60 (m, 2H, 1- H_2); vgl. Abb. 20.

(CDCl_3): 1.84-3.56 (m, 8 arom. H), 4.02 und 4.68 (AB-Spektrum mit J = 8.0 Hz, 5-H und 6-H), 6.02 (m, J = -10.8 Hz, 8.5 Hz und 8.3 Hz, 2- H_D), 6.05 (dd, J = 10.7 Hz und 6.4 Hz, 10b-H), 6.74 (m, J = -10.8 Hz, 9.7 Hz und 3.0 Hz, 2- H_C), 7.66 (m, J = -11.4 Hz, 10.7 Hz, 9.7 Hz und 8.3 Hz, 1- H_B), 7.95 (m, J = -11.4 Hz, 6.4 Hz, 8.5 Hz und 3.0 Hz, 1- H_A); obige Daten sind die im Bereich von τ 5.50-8.50 mit LAME³⁸⁾ berechneten; vgl. Abb. 21.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 103.33 (d, C-6), 59.65 (d, C-10b), 45.65 (dd, C-2), 34.59 (t, C-1); vgl. Abb. 22.

IR (KBr): 1625 st (Enamin-C=C); 1595 sst, 1565 st (Aromatenbanden); 1460, 1430 sst; 785, 765 sst, 740, 710 cm^{-1} (Ar-H-Wagging).

(112): 4.580 mg Subst., 12.939 mg CO_2 , 2.530 mg H_2O ; 2.422 mg Subst., 0.368 ml N_2 bei $25^\circ\text{C}/726$ Torr.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (249.3)	Ber.	C 77.08	H 6.06	N 16.86
	Gef.	C 77.10	H 6.18	N 16.63

18.1.14 1,2,3,10b-Tetrahydro-1,1-dideuterio-3-(2-pyridyl)-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (135)

Die Darstellung erfolgte im 10 mmol-Maßstab entsprechend der Vorschrift für 50. Anstelle Natronlauge verwendete man eine 7-proz. Lösung von NaOD in D_2O . Man isolierte nach der SC und Kristallisation aus Ether/Petrolether 0.30 g (12 %) farbloses 135 mit Schmp. $78-80^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\tau = 1.60-3.68$ (m, 8 arom. H), 3.98 und 4.69 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.73 (d, $J = -11.0$ Hz, 2- H_D), 6.27 (s, breit, 10b-H), 6.77 (d, $J = -11.0$ Hz, 2- H_C); vgl. Abb. 20.

(CDCl_3): 1.70-3.50 (m, 8 arom. H), 3.93 und 4.59 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.90 (d, $J = -11.0$ Hz, 2- H_D), 5.99 (s, breit, 10b-H), 6.66 (d, $J = -11.0$ Hz, 2- H_C).

IR (KBr): 2000 sschw (C-D); 1625 st (Enamin-C=C); 1595 sst,

1565 st (Aromatenbanden); 1470, 1460, 1430 sst; 780, 765 sst, 700 cm^{-1} schw (Ar-H-Wagging).

(116): 4.477 mg Subst., 12.556 mg CO_2 , 2.470 mg H_2O ; 2.592 mg Subst., 0.392 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/726$ Torr.

$\text{C}_{16}\text{D}_2\text{H}_{13}\text{N}_3$ (251.3)	Ber.	C 76.46	H/D 6.81	N 16.72
	Gef.	C 76.54	H/D 6.17	N 16.49

18.1.15 1,2,3,10b-Tetrahydro-1,1-dimethyl-3-(2-pyridyl)-
2-pyrrolidinopyrazolo[5,1-a]isochinolin (136)

221 mg (1.00 mmol) 18 wurden in 5 ml Methylenchlorid gelöst und mit 150 mg (1.20 mmol) Pyrrolidinoisobuten versetzt. Die intensiv orangefarbene Lösung hellte sich in 12 h wenig auf und wurde schließlich im Vak. eingeengt. Die hohe Rückspaltungstendenz von 136 machte es unmöglich, ein analysenreines Präparat zu gewinnen. Beim Lösen von rohem, gelbem Addukt in verschiedenen Lösungsmitteln trat stets die Farbe des freien 1,3-Dipols auf. Man isolierte aus Ether/Chloroform 151 mg (45 %) blaß orangegelbe feine Nadeln, die den Geruch von Pyrrolidinoisobuten aufwiesen und einen Schmp. von $129-133^\circ\text{C}$ (Zers.) zeigten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.74-3.47$ (m, 8 arom. H), 3.67 und 4.77 (AB-Spektrum mit $J = 8.0$ Hz, 5-H und 6-H), 5.06 (s, 2-H), 5.98 (s, 10b-H), 6.94 (mc, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 8.28 (mc, 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$), 8.94 (s, 6H, $1-(\text{CH}_3)_2$).

IR (KBr): 1635 sst (Enamin-C=C); 1595 sst, 1570, 1495 (Aromatenbanden); 765 sst, breit, 736 m, 682 cm^{-1} st (Ar-H- und cis-CH=CH-Wagging).

UV (Chlorbenzol, 25°C): λ_{max} (log ϵ) = 468 (3.86), 450 (3.86), 400 (sh), 308 nm (4.23). Die Werte wurden nach 1 h ermittelt; die Extinktion der Bande bei 308 nm verringerte sich im Laufe dieser Zeit zugunsten der bei 450 und 468 nm. (CHCl_3): 308 (4.27), 400 (sh), 460 nm (4.43); die Werte wurden nach 45 min ermittelt.

18.1.16 8,8a,9,10,11,12,12a,12b-Octahydro-8-(2-pyridyl)-9,12-methanoindazolo[3,2-a]isochinolin (137)

0.50 g (2.26 mmol) 18 wurden mit 2.00 g (21.3 mmol) Norbornen und 2 ml Methylenchlorid 2 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Man befreite die rotbraune Lösung im Ölpumpenvak. von allen flüchtigen Bestandteilen und reinigte den braunen Rückstand durch SC an basischem Al_2O_3 III mit Ether/Petrolether als Fließmittel (1:1). 137 wurde als knapp unter der Fließmittelfront wandernde Substanz mit einer Ausb. von 47 % isoliert (0.34 g). Kristallisation aus Ether/Petrolether bei -10°C ergab 0.23 g farblose Würfel vom Schmp. 142-143°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 1.70-3.53 (m, 8 arom. H), 5.94 und 4.45 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 6-H und 5-H), 6.08 (d, J = 8.5 Hz, 12b-H), 6.53 (d, J = 7.5 Hz, 8a-H), 6.86 (s, breit, 9-H), 7.48 (dd, J = 8.5 Hz und 7.5 Hz, 12a-H), 7.75 (s, breit, 12-H),

8.10-9.15 (m, 6H, 10-, 11-, 13-H₂).

IR (KBr): 1620 st (Enamin-C=C); 1595 sst, 1560 st (Aromatenbanden); 685, 770, 745, 735 sst, 690 cm⁻¹ schw (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(126): 3.755 mg Subst., 10.964 mg CO₂, 2.270 mg H₂O; 3.306 mg Subst., 0.401 ml N₂ bei 28°C/725 Torr.

C ₂₁ H ₂₁ N ₃ (351.4)	Ber.	C 79.97	H 6.71	N 13.32
	Gef.	C 79.69	H 6.76	N 13.12

18.2 Acetylenische Dipolarophile

18.2.1 3,10b-Dihydro-3-(2-pyridyl)-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (139)

890 mg (4.02 mmol) 18 wurden in 10 ml Benzol gelöst und mit 340 mg (4.00 mmol) Propiolsäuremethylester versetzt. Nach 5 min engte man die rote Lösung ein und kristallisierte den rotvioletten, halbfesten Rückstand unter Lichtausschluß aus Chloroform/Ether in der Kälte um. Nach 24 h isolierte man 680 mg (56 %) farblose Nadeln mit Schmp. 114-116°C. Unter Lichteinwirkung kam es zu einer intensiven Dunkelblaufärbung der Kristalle; Lösungen waren rotviolett gefärbt und nicht lange haltbar, da Umlagerung zu 221 erfolgte (NMR-Nachweis).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.67 (d, J = 2.0 Hz, 2-H), 1.70-3.29 (m, 8 arom. H), 4.08 und 4.26 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 4.31 (d, J = 2.0 Hz, 10b-H), 6.40 (s, 3H, 1-CO₂CH₃).

IR (KBr): 1695 sst, breit (Enamin- β -carbonester-C=O); 1645 st (Enamin-C=C); 1590 sst, sehr breit (Aromatenbande und Enamin- β -Carbonester-C=C); 1180 sst, breit (Ester-C-O); 790, 780, 770, 755, 745, 685 sst (Ar-H- und CH=CH-Wagging); sst Banden bei 1085, 1120, 1233, 1274, 1305 und 1325 cm^{-1} .

(89): 4.590 mg Subst., 11.936 mg CO_2 , 2.110 mg H_2O ; 2.366 mg Subst., 0.300 ml N_2 bei 25°C/716 Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (305.3)	Ber.	C 70.81	H 4.95	N 13.76
	Gef.	C 70.97	H 5.14	N 13.68

^1H -NMR-Nachweis von

6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethenopyrido[3',2':4,5]pyrrolo-[2,3-c]isochinolin-13-carbonsäure-methylester (221)

Ließ man eine Lösung von 139 in CDCl_3 3 d bei Raumtemp. stehen, lehrte ein erneut registriertes ^1H -NMR-Spektrum der rotbraunen Lösung, daß vollständige Umlagerung zu 221 erfolgt war. Es gelang nicht, 221 rein zu isolieren (vgl. Kap. 21.9).

^1H -NMR (CDCl_3), alte Lösung von 139: τ = 4.62 (m, breit, 6a-H), 4.98 (s, breit, 5-H), 5.79 (d, J = 6.0 Hz, 11b-H), 6.33 (s, 13- CO_2CH_3), 7.15 (s, breit, NH); vgl. S. 304.

18.2.2 3,10b-Dihydro-3-(2-pyridyl)-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (140)

Der Versuch, 140 analog 139 darzustellen, mißlang wegen geringer Kristallisations-Neigung. Die Bildung von 140 aus

Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester und 18 wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen. Dazu löste man 100 mg (0.45 mmol) 18 in 1 ml CDCl_3 und fügte 64 mg (0.45 mmol) Acetylendi-carbonsäure-dimethylester zu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.80\text{--}3.30$ (m, 8 arom. H), 3.90 und 4.27 (AB-Spektrum mit $J = 7.5$ Hz, 5-H und 6-H), 4.25 (s, 10b-H), 6.12 (s, 3H, $2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 6.43 (s, 3H, $1\text{-CO}_2\text{CH}_3$).

$^1\text{H-NMR-Nachweis von}$
6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethenopyrido[3',2':4,5]pyrrolo-
[2,3-c]isochinolin-12,13-dicarbonsäure-dimethylester (222).

Die oben beschriebene Lösung von 140 in CDCl_3 war nicht lange beständig. Ein nach 24 h erneut registriertes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegte die vollständig abgelaufene Hydrazoumlagerung von 140 zu 222. Letzteres konnte wie 221 nicht rein erhalten werden (vgl. Kap. 21.10.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.97$ (dd, $J = 5.0$ Hz und 1.9 Hz, 9-H), 2.27 (dd, $J = 7.0$ Hz und 1.9 Hz, 11-H), 2.42–3.00 (m, 4 arom. H), 3.14 (dd, $J = 7.0$ Hz und 5.0 Hz, 10-H), 4.49 (d, breit, $J = 5.5$ Hz, 6a-H), 4.93 (s, breit, 5-H), 5.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 11b-H), 6.19 und 6.25 (2 s, je 3H, $2\text{ CO}_2\text{CH}_3$), 7.16 (s, breit, NH); vgl. Abb. 31.

18.2.3 2-Diethylamino-3,10b-dihydro-1-methyl-3-(2-pyridyl)-
pyrazolo[5,1-a]isochinolin (141)

Die Isolierung von 141 gelang nicht. Wie für 140 beschrieben,

wurde ein ^1H -NMR-Nachweis für die Bildung von 141 aus 18 und überschüssigem Diethylaminopropin erbracht. Die Reaktionslösung entfärbte sich nicht, sondern blieb gelbbraun.

^1H -NMR (CDCl_3): τ = 1.67-3.55 (m, arom. H), 3.78 und 4.56 (AB-Spektrum mit J = 7.5 Hz, 5-H und 6-H), 4.71 (s, breit, 10b-H), 6.50-7.35 (m, N-CH_2 von 141 und überschüssigem Inamin), 7.55 (s, CH_3 vom Inamin), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 1- CH_3), 8.77-9.08 (m, Ethyl- CH_3 von 141 und Inamin).

18.3 Erfolglose Umsetzungen mit Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid

Folgende Dipolarophile wurden mit 100 mg 18 in 1.0 ml CDCl_3 zusammengegeben: Cyclopenten, 1-Ethoxycyclohexen, n-Butylvinylether, 6,6-Dimethylfulven, Thiokohlensäure-diphenylester, Bromethylen. Nach 8 d bei Raumtemp. war keine Entfärbung oder Farbaufhellung der tiefroten Lösungen erfolgt. ^1H -NMR-Spektren ergaben keine Hinweise auf Cycloaddukte; 18 war weitgehend zu 39 dimerisiert.

Ethylen in kalter, gesättigter Lösung in Ether reagierte ebenfalls nicht mit 18 (3 Monate, -5°C).

19. Cycloadditionen des Pyridinium-N-phenylimids

19.1 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo[1,5-a]-pyridin-r-2,t-3-dicarbonsäure-diphenylester (142)

2.07 g (10.0 mmol) 1-Anilino-pyridiniumchlorid (46) und 2.68 g

(10.0 mmol) Fumarsäure-diphenylester wurden in 20 ml Methylenchlorid zum größten Teil gelöst. Unter Rühren tropfte man in 5 h 1.30 g (12.9 mmol) Triethylamin (gelöst in 5 ml Methylenchlorid) zu. Die anfangs tiefrote Farbe ging langsam in braun über. Nach 12 h bei Raumtemp. dampfte man die dunkle Lösung im Vak. ein, nahm den Rückstand in Benzol auf, engte erneut ein und kristallisierte aus Ether/Petrolether bei -10°C . Man erhielt 3.85 g Rohkristallisat mit Schmp. $85-94^{\circ}\text{C}$. Erneutes Umkristallisieren aus Ether/Petrolether lieferte 3.53 g (81 %) blaßgelbe, verfilzte Nadeln mit Schmp. $99-102^{\circ}\text{C}$. Das Analysen-Präparat wies einen Schmp. von $102-103^{\circ}\text{C}$ auf.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.48-3.16$ (m, 15 arom. H), 3.78 (d, breit, $J = 7.8$ Hz, -1.0 Hz und 1.1 Hz, 7-H), 3.97 (dd, breit, $J = 9.6$ Hz, 6.0 Hz und -1.0 Hz, 5-H), 4.14 (dd, stark verbreitert, $J = 9.6$ Hz, 5.0 Hz, -2.2 Hz und 1.1 Hz, 4-H), 5.00 (m, $J = 7.8$ Hz, 6.0 Hz und -2.2 Hz, 6-H), 5.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2-H), 5.53 (dd, $J = 9.2$ Hz und 7.2 Hz, 3-H), 5.85 (dd, $J = 9.2$ Hz und 5.0 Hz, 3a-H); obige Daten sind die im Bereich von 3.50-6.50 mit LAME³⁸⁾ berechneten; vgl. Abb. 23.

IR (KBr): 1760 sst (Ester-C=O); 1645 schw (Enamin-C=C); 1600, 1580 st, 1500 sst (Aromatenbanden); 1185 sst, sehr breit (Ester-C-O); 755, 725, 740, 690 cm^{-1} st (=CH-Wagging).

(27): 3.686 mg Subst., 10.019 mg CO_2 , 1.690 mg H_2O ; 3.690 mg Subst., 0.215 ml N_2 bei $25^{\circ}\text{C}/719$ Torr.

$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (438.5)	Ber.	C 73.96	H 5.06	N 6.39
	Gef.	C 74.18	H 5.13	N 6.31

19.2 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo[1,5-a]-
pyridin-r-2,t-3-dicarbonsäure-dimethylester (143)

Die Darstellung von 143 erfolgte wie die von 142 aus 2.07 g (10.0 mmol) 46 und 1.44 g (10.0 mmol) Fumarsäure-dimethylester. Nach 12 h bei Raumtemp. schüttelte man die dunkelbraune Methylenchlorid-Phase 2-mal mit Wasser aus, trocknete mit Natriumsulfat und engte im Vak. ein. Die Reinigung des braunen, öligen Rückstandes erfolgte durch mehrmaliges Ausfrieren aus etherischer Lösung bei -78°C . Die in der Kälte blaßgelben, sehr feinen Kristalle verflüssigten sich bei Raumtemperatur zu einem hellbraunen Öl. Man isolierte 0.96 g (31 %) analysenreines 143.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.60\text{--}3.22$ (m, 5 arom. H), 3.90 (d, breit, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 4.04 (dd, breit, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.50$ Hz, 5-H), 4.26 (m, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 4-H), 5.06 (m, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 6-H) 5.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 2-H), 5.91 und 6.11 (AB-Spektrum mit $J = 9.5$ Hz, zusätzlich aufgespalten mit 6.9 Hz im Tieffeld-Teil und 4.5 Hz im Hochfeld-Teil, 3-H und 3a-H), 6.16 (s, 3H, $2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 6.30 (s, 3H, $3\text{-CO}_2\text{CH}_3$); vgl. Tab. 12.

IR (Film): 1740 sst, breit (Ester-C=O); 1645 m (Enamin-C=C); 1600, 1575, 1500 st (Aromatenbanden); 1260-1170 st, breit (Ester-C-O); 755, 715, 695, 660 cm^{-1} st (=CH-Wagging).

(10): 4.444 mg Subst., 10.555 mg CO_2 , 2.340 mg H_2O ; 3.093 mg

Subst., 0.245 ml N₂ bei 24°C/727 Torr.

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (314.3)	Ber.	C 64.97	H 5.73	N 8.92
	Gef.	C 64.82	H 5.89	N 8.71

19.3 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo [1,5-a]-
pyridin-r-2,t-3-dicarbonsäure-dinitril (144)

144 stellte man durch Reaktion des freien 1,3-Dipols 19 mit dem Dipolarophil dar. Dazu löste man 2.07 g (10.0 mmol) 46 in 15 ml Wasser und setzte 19 mit 1.50 g (14.2 mmol) Natriumcarbonat in wenig Wasser frei. Die sich daraufhin tieforangerot färbende Lösung schüttelte man 4-mal mit Methylenchlorid aus und engte die vereinigten, kurz über Magnesiumsulfat getrockneten organischen Phasen so rasch wie möglich im Vak. ein. Den dunklen, zähen Rückstand versetzte man sofort mit 0.80 g (10.3 mmol) Fumarsäure-dinitril in 20 ml Ether, wobei Farbumschlag nach hellbraun erfolgte. Nach 5 min filtrierte man vom unlöslichen, zähen Rückstand ab, versetzte die orangerote Lösung mit wenig Petrolether und bewahrte im Kühlschrank bei -18°C auf. Man isolierte 470 mg (19 %) blaßorangefarbene, feine Nadeln vom Schmp. 85-88°C (Zers., tiefschwarze Schmelze). 144 war bei Raumtemp. nicht lange beständig (Zers., Pyridingeruch); beim Lösen in organischen Solvenzien trat die rote Farbe von 19 infolge Rückspaltung von 144 auf. Letztere konnte durch Zugabe von überschüssigem Dipolarophil beseitigt werden. Bezüglich Hydrazoumlagerung zu 226 vgl. Kap. 21.12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , frische Lösung): $\tau = 2.45\text{--}3.10$ (m, 5 aromat. H), 3.74 (d, breit, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 3.78 (dd, breit, $J = 9.5$ Hz und 5.5 Hz, 5-H), 4.13 (dd, stark verbreitert, $J = 9.5$ Hz, 4.5 Hz und 1.7 Hz, 4-H), 4.77 (m, $J = 7.5$ Hz, 5.5 Hz und 1.7 Hz, 6-H), 5.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 2-H), 5.94 und 6.13 (AB-Spektrum mit $J = 9.0$ Hz, zusätzlich aufgespalten im Tief-feld-Teil mit 4.5 Hz und 6.5 Hz im Hochfeld-Teil, 3a-H und 3-H); vgl. Tab. 12.

Bei τ 3.75 erkennt man ein scharfes Singulett für die Vinyl-Protonen von im Gleichgewicht befindlichem Fumardinitril.

IR (KBr): 2245 m, scharf ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1645 m, (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1603, 1575, 1495 st (Aromatenbanden); 750, 720, 695, 665 cm^{-1} st ($=\text{CH}$ -Wagging).

(60): 4.752 mg Subst., 12.570 mg CO_2 , 2.050 mg H_2O ; 1.488 mg Subst., 0.306 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/727$ Torr.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (248.3)	Ber.	C 72.56	H 4.87	N 22.57
	Gef.	C 72.76	H 4.82	N 22.46

19.4 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo[1,5-a]-pyridin-r-2,c-3-dicarbon-säure-dimethylester (145)

145 stellte man analog 144 aus freiem Imid 19 und Maleinsäure-dimethylester dar. Aus 2.07 g (10.0 mmol) 46 und 1.50 g (10.4 mmol) Maleinsäure-dimethylester erhielt man nach Kristallisation aus Ether/Petrolether bei -10°C 1.75 g (56 %) blaßgelbe feine Nadeln vom Schmp. $107\text{--}109^\circ\text{C}$ (Zers. unter Rotfärbung).

Reines, kristallines 145 war bei Raumtemp. im Gegensatz zu 144 monatelang lagerstabil. Beim Lösen in CDCl_3 trat Rotfärbung durch freies 19 auf; in 8 d erfolgte Isomerisierung zu 225 (vgl. 21.11).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.62\text{--}3.30$ (m, 5 arom. H), 3.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 3.83 (s, Vinyl-H von Dipolarophil), 4.06 (dd, breit, $J = 9.8$ Hz und 5.5 Hz, 5-H) 4.60 (m, $J = 9.8$ Hz, 4.5 Hz und (-)1.5 Hz, 4-H), 5.36 (m, $J = 7.5$ Hz, 5.5 Hz und (-)1.5 Hz, 6-H), 5.69 (dd, $J = 6.5$ Hz und 4.5 Hz, 3a-H), 5.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2-H), 6.28 (s, $2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ und CO_2CH_3 von Dipolarophil), 6.35 (dd, $J = 9.0$ Hz und 6.5 Hz, 3-H), 6.41 (s, $3\text{-CO}_2\text{CH}_3$); vgl. Tab. 12.

IR (KBr): 1745 sst, breit (Ester-C=O); 1640 m (Enamin-C=C); 1600, 1570, 1490 st (Aromatenbanden; 1215, 1200 sst, sehr breit (Ester-C-O); 755, 720, 695 cm^{-1} st (Ar-H- und $\text{CH}=\text{CH}$ -Wagging).

(58): 4.136 mg Subst., 9.840 mg CO_2 , 2.190 mg H_2O ; 3.030 mg Subst., 0.253 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/719$ Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (314.3)	Ber.	C 64.97	H 5.73	N 8.92
	Gef.	C 64.93	H 5.93	N 9.02

19.4.1 1,2,3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo[3,2-a]-
azocin-2,3,7,8-tetracarbonsäure-tetramethylester
(162)

500 mg (1.59 mmol) 145 wurden unter Eiskühlung mit 2.50 g

(17.6 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester versetzt. Es entstand eine zähe, dunkel rotbraune Mischung, welche man nach 1 d bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. bei 40°C von überschüssigem Alkin befreite. Kristallisation aus Chloroform/Ether bei -10°C lieferte nach 6 Wochen 0.15 g (21 %) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 149-150°C. 2 Monate später wurden weitere 0.26 g (36 %) von 162 isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.30 (d, J = 0.9 Hz, 9-H), 2.43-3.10 (m, 5 Ar-H und 6-H), 3.40 und 3.58 (AB-Spektrum mit J = 10.5 Hz, zusätzlich aufgespalten mit 2.7 Hz im Tieffeld-Teil und 6.0 Hz im Hochfeld-Teil, 5-H und 4-H), 4.33 (dd, verbreitert, J = 9.5 Hz und 6.0 Hz, 3a-H), 5.57 (d, J = 7.5 Hz, 2-H), 6.12, 6.18, 6.30, 6.39 (4 s, je 3H, 4 CO₂CH₃), 6.36 (dd, J = 9.5 Hz und 7.5 Hz, 3-H).

IR (KBr): 1750, 1725 sst, breit (Ester-C=O), 1700 sst (Enamin-β-carbonester); 1620, 1600, 1585 sst, 1495 st (C=C- und Aromatenbanden); 1240 sst, breit (Ester-C-O); 790, 760, 695 cm⁻¹ m (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(70a): 4.406 mg Subst., 9.779 mg CO₂, 2.070 mg H₂O; 3.097 mg Subst., 0.176 ml N₂ bei 28°C/731 Torr.

C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₈ (456.5)	Ber.	C 60.52	H 5.30	N 6.14
	Gef.	C 60.57	H 5.26	N 6.20

19.5 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-(2,4,6-trideuteriophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-r-2,c-3-dicarbonsäure-dimethylester (164)

164 stellte man analog zu 145 aus 2.10 g (10.0 mmol) 1-(2,4,6-Trideuterioanilino)pyridiniumchlorid und 1.50 g (10.4 mmol) Maleinsäure-dimethylester dar. Es wurden 1.44 g (45 %) blaßgelbe Nadeln von 164 mit Schmp. 106-109°C isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.79$ (s, 2 arom. H; der Rest des Spektrums ist identisch mit dem von 145).

19.5.1 1,2,3,3a-Tetrahydro-1-(2,4,6-trideuteriophenyl)-pyrazolo[3,2-a]azocin-2,3,7,8-tetracarbonsäure-tetramethylester (165)

500 mg (1.58 mmol) 164 setzte man entsprechend der Vorschrift für 162 mit 2.50 g (17.6 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester um und isolierte 210 mg (29 %) orangegelbes, feinkristallines 165 mit Schmp. 146-148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\tau = 2.06$ (s, verbreitert, 9-H), 2.87 (s, breit, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ vom Solvens), 2.94 (s, 2H, $\text{C}_6\text{D}_3\text{H}_2$), 2.99 (d, $J = 2.8$ Hz, -1.0 Hz, 6-H), 3.53 (dd, $J = 10.9$ Hz, 7.2 Hz und -1.0 Hz, 4-H), 3.79 (dd, $J = 10.9$ Hz, 2.8 Hz und -1.0 Hz, 5-H), 4.86 (dd, verbreitert, $J = 10.0$ Hz, 7.2 Hz und -1.0 Hz, 3a-H), 5.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 2-H), 6.40 und 6.59 (2 s, je 3H, 2 CO_2CH_3), 6.71 (s, 6H, 2 CO_2CH_3), 6.98 (dd, $J = 10.0$ Hz und 7.0 Hz, 3-H); obige Daten sind die im Bereich von τ 2.70-5.20 mit LAME³⁸⁾ berechneten; vgl. Abb. 25.

19.6 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo[1,5-a]-
pyridin-r-3-carbonitril (146)

146 stellte man analog 144 dar. 2.07 g (10.0 mmol) 46 und 1.00 g (18.9 mmol) Acrylnitril ergaben nach Kristallisation aus Ether/Petrolether bei -18°C 760 mg (33 %) blaßorangerfarbene Nadeln vom Schmp. $76-79^{\circ}\text{C}$ (Zers., ab 60°C Rotfärbung). Lösungen von 146 in verschiedenen Solvenzien waren intensiv orangerot infolge Rückspaltung; Zugabe von viel Acrylnitril führte zu dauerhafter Entfärbung. Bezüglich Hydrazoumlagerung zu 227 vgl. Kap. 21.13.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6): $\tau = 4.00$ (mc, 5-H und 7-H, daneben Signale von im Gleichgewicht befindlichem Acrylnitril), 4.67 (dd, breit, $J = 10.2$ Hz, 4.6 Hz, (-)1.4 Hz und 0.8 Hz, 4-H), 5.18 (m, $J = 7.6$ Hz, 6.0 Hz und (-)1.4 Hz, 6-H), 6.38 (dd, breit, $J = 8.2$ Hz, 4.6 Hz und 0.8 Hz, $J_{3a5} ?$, 3a-H), 6.82 und 7.13 (AB-Spektrum mit $J = -11.8$ Hz, zusätzlich aufgespalten im Tieffeld-Teil mit 9.0 Hz und 6.6 Hz im Hochfeld-Teil, 2- H_D und 2- H_C), 7.72 (m, $J = 9.0$ Hz, 8.2 Hz und 6.6 Hz, 3-H).

IR (KBr): 2240 st ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1645 st (Enamin- $\text{C}=\text{C}$); 1600, 1575, 1495 sst (Aromatenbanden); 755, 710, 695 cm^{-1} sst (Ar-H- und $\text{CH}=\text{CH}$ -Wagging).

(54): 5.333 mg Subst., 14.729 mg CO_2 , 2.850 mg H_2O .

(50): 1.770 mg Subst., 0.300 ml N_2 bei $21^{\circ}\text{C}/727$ Torr.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (223.3)	Ber.	C 75.34	H 5.83	N 18.83
	Gef.	C 75.34	H 5.98	N 18.82

19.6.1 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-phenylpyrazolo[3,2-a]-
azocin-r-3-carbonitril-7,8-dicarbonensäure-dime-
thylester (166)

400 mg (1.79 mmol) frisch dargestelltes 146 wurden unter Eis-
kühlung mit 2.00 g (14.1 mmol) Acetylendicarbonensäure-dimethyl-
ester versetzt und gut verrieben. Nach 12 h bei Raumtemp. ver-
setzte man die orangerote Masse mit 20 ml Ether, worauf der
größte Teil des Materials auskristallisierte. Umlösen des Roh-
produkts aus Chloroform/Ether lieferte 440 mg (67 %) farblose
Nadelbüschel mit Schmp. 148-149°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.23 (verbreitertes s, 9-H), 2.43-3.35
(m, 7H, 5 arom. H und 5-H und 6-H), 3.18 (dd, J = 10.5 Hz
und 3.0 Hz, 5-H, teilweise durch Ar-H verdeckt), 3.77 (dd, J
= 10.5 Hz und 7.5 Hz, 4-H), 4.48 (dd, breit, J = 7.5 Hz und
7.4 Hz, 3a-H), 6.18 und 6.39 (2 s, je 3H, 2 CO₂CH₃), 6.00-6.80
(m, 3H, 2-H₂ und 3-H).

(66): 3.926 mg Subst., 9.435 mg CO₂, 1.900 mg H₂O; 3.215 mg
Subst., 0.332 ml N₂ bei 22°C/723 Torr.

C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ (365.4)	Ber.	C 65.74	H 5.24	N 11.50
	Gef.	C 65.59	H 5.42	N 11.37

19.7 Erfolglose Umsetzungen mit Pyridinium-N-phenylimid

Weitere Dipolarophile wurden mit 19 umgesetzt (in situ-Technik
wie für 142 unter 19.1 beschrieben; 1 mmol-Maßstab): 1-Morpho-

linocyclopenten, 1-Pyrrolidinoisobuten, n-Butylvinylether und Norbornen. Nach 8 d bei Raumtemp. war keine merkliche Aufhellung der tiefroten Lösungen erfolgt. Definierte Produkte wurden nicht isoliert.

Acetylenische Dipolarophile wie Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Propiolsäure-methylester entfärbten Lösungen von frisch extrahiertem 19 in Methylenchlorid spontan. Die gelbbraunen, öligen Produkte zersetzten sich in wenigen h; dabei trat intensiver Geruch nach Pyridin auf. Definierte Verbindungen wurden nicht isoliert.

20. Cycloadditionen des Pyridinium-N-(2-pyridyl)imids

20.1 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-(2-pyridyl)-pyrazolo[1,5-a]-pyridin-r-2,t-3-dicarbonsäure-dimethylester (147)

2.44 g (10.0 mmol) 1-(2-Pyridinioamino)pyridinium-dichlorid (47) wurden in 50 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 1.44 g (10.0 mmol) Fumarsäure-dimethylester und 2.20 (21.8 mmol) Triethylamin versetzt. Die intensive Orangefarbe des freien 1,3-Dipols 22 verblaßte in 12 h, ohne ganz zu verschwinden. Man schüttelte die Suspension mit Wasser aus, trocknete und engte im Vak. ein. Kristallisation des gelben Öls aus Ether/Petrolether bei -10°C lieferte 2.57 g (82 %) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. $70-73^{\circ}\text{C}$. Lösungen von 147 waren gelb infolge Rückspaltung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.77-3.22$ (4 arom. H, Pyridylrest):

1.77 (m, 6-H), 2.46 (m, 4-H), 2.86 (d, J = 9.0 Hz, 3-H) 3.22 (m, 5-H); 3.81 (d, J = 7.8 Hz, verbreitert durch Fernkopplungen mit 5-H und 4-H, 7-H) 4.06 und 4.30 (AB-Spektrum mit J = 9.5 Hz, zusätzlich aufgespalten im Tieffeld-Teil mit 5.5 Hz und 4.0 Hz im Hochfeld-Teil, 5-H und 4-H; Fernkopplungen: J₄₆ = (-)1.7 Hz, J₅₇ = 1.0 Hz und J₄₇ = 1.0 Hz), 4.49 (d, J = 6.5 Hz, 2-H), 5.00 (mc, J = 7.8 Hz, 5.5 Hz und (-)1.7 Hz, 6-H), 6.10 und 6.20 (AB-Spektrum mit J = 9.4 Hz, zusätzlich aufgespalten im Tieffeld-Teil mit 6.5 Hz und 4.0 Hz im Hochfeld-Teil, 3-H und 3a-H), 6.24 (s, 3H, 2-CO₂CH₃), 6.32 (s, 3H, 3-CO₂CH₃); bei 3.16 und 6.24 scharfe s von Fumarsäuredimethylester; vgl. Tab. 12.

IR (KBr): 1730 sst, breit (Ester-C=O); 1645 m (Enamin-C=C); 1600, 1575, 1565 st; 780, 720, 685 cm⁻¹ st (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 435 (2.57), 292 nm (3.75).

(19): 4.083 mg Subst., 9.079 mg CO₂, 2.020 mg H₂O; 3.000 mg Subst., 0.372 ml N₂ bei 25°C/728 Torr.

C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ (315.3)	Ber.	C 60.94	H 5.43	N 13.33
	Gef.	C 60.68	H 5.54	N 13.61

20.2 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-(2-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-r-2,c-3-dicarbonsäure-dimethylester (148)

Entsprechend der Vorschrift für 147 setzte man 2.44 g (10.0

mmol) 47 in 20 ml Methylenchlorid mit 1.44 g (10.0 mmol) Maleinsäure-dimethylester und 2.20 g (21.8 mmol) Triethylamin um. Man isolierte 1.60 g (51 %) gelbe Nadeln mit Schmp. 85-86°C nach Kristallisation aus Ether/Petrolether. Lösungen von 148 waren intensiv gelb infolge Rückspaltung.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.80-3.22 (4 arom. H, Pyridylrest): 1.80 (m, 6-H), 2.46 (m, 4-H), 2.88 (d, J = 9.0 Hz, 3-H), 3.22 (m, 5-H); 3.67 (d, J = 8.0 Hz, verbreitert durch Fernkopplungen mit 4-H und 5-H, 7-H), 4.06 (dd, J = 10.0 Hz und 6.0 Hz, 5-H), 4.57 (dd, breit, J = 10.0 Hz, 4.5 Hz und (-)1.5 Hz, 4-H), 4.75 (d, J = 9.4 Hz, 2-H), 5.26 (m, J = 8.0 Hz, 6.0 Hz und (-)1.5 Hz, 6-H), 5.79 (dd, breit, J = 7.0 Hz und 4.5 Hz, 3a-H), 6.32 (dd, verdeckt durch CO₂CH₃-Signale, J = 7.0 Hz und 9.4 Hz, 3-H), 6.28 und 6.38 (2 s, 2 CO₂CH₃); bei 3.78 und 6.38 scharfe s von Maleinsäure-dimethylester; vgl. Tab. 12.

IR (KBr): 1770, 1735 sst (Ester-C=O); 1640 st (Enamin-C=C); 1595, 1570 sst (Aromatenbanden); 1200 sst, sehr breit (Ester-C-O); 780, 720, 705, 700 cm⁻¹ st (Ar-H- und CH=CH-Wagging).

(18): 4.144 mg Subst., 9.231 mg CO₂, 2.020 mg H₂O; 2.475 mg Subst., 0.335 ml N₂ bei 26°C/730 Torr.

C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ (315.3)	Ber.	C 60.94	H 5.43	N 13.33
	Gef.	C 60.79	H 5.45	N 13.24

20.3 1,2,3,t-3a-Tetrahydro-1-(2-pyridyl)pyrazolo [1,5-a]-
pyridin-r-3-carbonitril (149)

Entsprechend der Vorschrift für 147 brachte man 2.44 g (10.0 mmol) 47 mit 1.00 g (18.9 mmol) Acrylnitril und 2.20 g (21.8 mmol) Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid zur Reaktion. Nach Kristallisation aus Ether/Petrolether bei -10°C isolierte man 1.55 g (69 %) lange, hellgelbe Nadeln mit Schmp. $83-84^{\circ}\text{C}$ (Zers., intensive Rotfärbung). 149 zersetzte sich bei Raumtemp. im Laufe eines Monats. Lösungen waren infolge Rückspaltung intensiv gelb. BEYER und THIEME ¹⁸⁾ beschrieben 149 als farblose Kristalle mit Schmp. 74°C aus Aceton/Petrolether, Ausb. 33 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.80-3.20$ (4 arom. H, Pyridylrest): 1.80 (d, breit, $J = 5.0$ Hz, 6-H), 2.46 (m, 4-H), 2.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 3-H), 3.20 (m, 5-H); 3.79 (dd, $J = 10.0$ Hz und 6.0 Hz, 5-H), 4.38 (dd, breit, $J = 10.0$ Hz, 4.5 Hz und (-)1.3 Hz, 4-H), 4.95 (m, $J = 7.5$ Hz, 6.0 Hz und (-)1.3 Hz, 6-H), 5.06 (m, $2-\text{H}_\text{D}$), 6.00 (dd, breit, $J = 7.5$ Hz und 4.5 Hz, 3a-H), 6.68-6.95 (m, 3-H und $2-\text{H}_\text{C}$); die Zuordnung wurde durch ein Doppelresonanz-Experiment gesichert: Einstrahlen in das Multiplett bei 6.68-6.95 (3-H und $2-\text{H}_\text{C}$) führte zu einem Singulett bei 5.06 ($2-\text{H}_\text{D}$) und einem Dublett bei 6.00 (3a-H, $J_{3a4} = 4.5$ Hz).

(C_6D_6): 1.79-3.60 (4 arom. H, Pyridylrest), 4.00 (mc, 2H, 5-H und 7-H), 4.71 (dd, breit, $J = 4.5$ Hz und (-)1.3 Hz, zusätzlich $J_{47} = 1$ Hz, 4-H), 5.14 (mc, 6-H, überlagert von

2-H_D), 5.20 (dd, J = -11.3 Hz und 8.6 Hz, 2-H_D), 6.62 (dd, J = 7.6 Hz und 4.5 Hz, 3a-H), 7.05 (dd, J = -11.3 Hz und 6.3 Hz, 2-H_C), 7.53 (m, J = 8.6 Hz, 7.6 Hz und 6.3 Hz, 3-H); vgl.

Tab. 12.

IR (KBr): 2240 st, scharf (C≡N); 1640 st (Enamin-C=C); 1590, 1565 sst (Aromatenbanden); 780, 745, 715 cm⁻¹ st (Ar-H-Wagging)

(35): 4.832 mg Subst., 12.336 mg CO₂, 2.320 mg H₂O; 2.319 mg Subst., 0.521 ml N₂ bei 24°C/730 Torr.

C ₁₃ H ₁₂ N ₄ (224.3)	Ber.	C 69.63	H 5.39	N 24.98
	Gef.	C 69.67	H 5.37	N 24.70

21. Sigmatrope [3,3]-Umlagerungen

21.1 1-Methyl-3-(2-aminomethyl-phenyl)-indol (183)

Die Titelverbindung wurde aus 2-(N-Methylanilino)isochinoliniumchlorid (181) ^{16,24)} entsprechend Lit. 24 dargestellt;

Ausb. 76 %.

¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektrum in Lit. 24.

IR (CCl₄, 1 cm): 3440, 3390, 3320 cm⁻¹.

21.1.1 Umsetzung von 183 mit p-Nitrobenzaldehyd zum Azomethin 185

120 mg (0.51 mmol) 183 wurden in 10 ml Ethanol gelöst und mit

einer Lösung von 80 mg (0.53 mmol) p-Nitrobenzaldehyd in 10 ml Ethanol versetzt. Man erhitzte 1 min auf Siedetemp. und bewahrte die Lösung bei Raumtemp. auf. Nach etwa 30 min schieden sich lange, blaßgelbe Nadeln von 185 mit Schmp. 122-123°C ab; Ausb. 120 mg (64 %).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.77-3.00 (m, 13 arom. H und -N=CH-, letzteres vermutlich bei 2.00), 5.15 (s, breit, Benzyl-CH₂-), 6.29 (s, 3H, N-CH₃).

UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 355 (3.00), 285 nm (4.41). 185 enthält die chromophoren Systeme von 1-Methyl-3-phenyl-indol⁽⁹⁶⁾ und p-Nitrobenzyliden-N-methylamin. Letzteres stellte man analog der Vorschrift für Benzyliden-N-methylamin dar⁽⁹⁷⁾; vgl. Abb. 26.

(101): 4.010 mg Subst., 11.022 mg CO₂, 1.880 mg H₂O; 2.831 mg Subst., 0.298 ml N₂ bei 28°C/724 Torr.

C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ (369.4)	Ber.	C 74.78	H 5.18	N 11.38
	Gef.	C 75.01	H 5.25	N 11.37

¹H-NMR (CDCl₃) von 1-Methyl-3-phenyl-indol: τ = 2.00-3.20 (m, 10 arom. H), 3.09 (s, 2-H ?), 6.59 (s, 3H, N-CH₃).

¹H-NMR (CDCl₃) von p-Nitrobenzyliden-N-methylamin: τ 1.67 (d, J = 1.5 Hz, -N=CH-), 1.80 und 2.18 (AABB'-Spektrum, 4 arom. H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, N-CH₃).

21.1.2 Acetylderivat 186

100 mg (0.42 mmol) 183 wurden in 2 ml Acetanhydrid gelöst und 2 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Anschließend engte man im Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Chloroform/Ether. Man isolierte 98 mg (83 %) Acetamid 186 mit Schmp. 104-105°C. An der Luft erfolgte rasch Braunfärbung.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.42-3.00 (m, 9 arom. H), 3.00 (s, 2-H?), 4.03 (s, breit, Amid-NH, verschwindet mit D₂O), 5.58 (d, J = 5.0 Hz, Benzyl-CH₂-, wird zum s mit D₂O), 6.28 (s, N-CH₃), 8.26 (s, Acetyl-CH₃).

21.2 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethanoindolo[2,3-c]-isochinolin (190)

200 mg (0.81 mmol) 49 wurden in 5 ml Chloroform gelöst und 2 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Kristallisationsversuchen aus Chloroform/Ether erhielt man 182 mg (91 %) farbloses, öliges 190.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.71-3.42 (m, 8 arom. H), 4.90 (d, breit, J = 7.7 Hz und 1.0 Hz, 6a-H), 6.00 (d, J = 7.7 Hz, 11b-H), 6.04 (dd, breit, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz und 1.0 Hz, 5-H), 6.63 (m, J = -13.5 Hz, 10.4 Hz und 4.7 Hz, 12-H_D), 7.15 (m, J = -13.5 Hz, 5.9 Hz und 4.5 Hz, 12-H_C), 7.59 (s, breit, NH), 8.13 (m, J = -13.6 Hz, 9.0 Hz, 4.7 Hz und 4.5 Hz, 13-H_A), 8.57 (m, J = -13.6 Hz, 10.4 Hz, 5.9 Hz und 4.0 Hz, 13-H_B); obige Daten sind die im Bereich von 4.80-9.00 mit LAME ³⁸⁾

berechneten; vgl. Abb. 27.

IR (CCl_4 , Film): 3350 schw (NH); 1604 m, 1483 sst (Aromatenbanden); 1130 cm^{-1} sst, breit.

21.3. 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethanoindolo[2,3-c]-
isochinolin-13-carbonitril (191)

0.60 g (2.20 mmol) öliges 73 wurden in 40 ml Methanol mit 0.55 g (2.40 mmol) wasserfreier Pikrinsäure 20 min unter Rückfluß erhitzt. Das schwerlösliche, gelbe Pikrat saugte man nach Abkühlen ab und wusch mit kaltem Methanol. Anschließend suspendierte man in 50 ml verd. Ammoniak, extrahierte 4mal mit Methylenchlorid und engte die über Magnesiumsulfat getrocknete organische Phase im Vak. ein. Es verblieben 0.56 g (93 %) ölige Rohbase. Kristallisation aus Chloroform/Ether ergab 0.51 (85 %) farblose, lockere Nadeln mit Schmp. $154-155^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60°C): τ 2.60-3.36 (m, 8 arom. H), 4.78 (dd, $J = 7.8\text{ Hz}$ und 1.3 Hz , 6a-H), 5.73 (dd, $J = 4.0\text{ Hz}$ und 1.3 Hz , 5-H), 5.83 (d, 7.80 Hz , 11b-H), 6.43 (dd, $J = -13.3\text{ Hz}$ und 11.1 Hz , 12- H_D), 6.56 (dd, $J = -13.3\text{ Hz}$ und 5.2 Hz , 12- H_C), 7.20 (s, breit, NH), 7.41 (m, $J = 11.1\text{ Hz}$, 4.0 Hz und 5.2 Hz , 13-H); obige Daten sind die im Bereich von 4.00-8.00 mit LAME ³⁸⁾ berechneten; vgl. Abb. 28.

IR (KBr): 3340 sst, scharf (NH); 2235 st ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1600 m, breit, 1480 sst (Aromatenbanden); 750 cm^{-1} sst, breit (C_6H_4 -Wagging).

(105): 4.657 mg Subst., 13.496 mg CO₂, 2.370 mg H₂O; 2.559 mg Subst., 0.361 ml N₂ bei 26°C/718 Torr.

C ₁₈ H ₁₅ N ₃ (273.3)	Ber.	C 79.10	H 5.53	N 15.37
	Gef.	C 79.09	H 5.69	N 15.21

21.4 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethanoindolo[2,3-c]-
isochinolin-13-carbonitril (192)

Entsprechend der Vorschrift für 191 setzte man 0.50 g (1.83 mmol) kristallines 72 mit 0.50 g (2.18 mmol) wasserfreier Pikrinsäure in 30 ml Methanol um. Aus 0.41 g (83 %) öligem Rohbase erhielt man nach Kristallisation aus Chloroform/Ether 0.38 g (77 %) farblose, feine Nadeln mit Schmp. 188-189°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 60°C): τ = 2.47-3.25 (m, 8 arom. H), 5.09 (d, J = 6.0 Hz, 6a-H), 5.65 (d, breit, J = 5.4 Hz und 0.4 Hz, 5-H), 5.97 (d, J = 6.0 Hz, 11b-H), 6.39 (m, J = -12.3 Hz, 5.2 Hz und 0.65 Hz, 12-H_D), 6.78 (m, J = 5.4 Hz, 5.2 Hz und 8.9 Hz, 13-H_A), 7.17 (dd, J = -12.3 Hz und 8.9 Hz, 12-H_C), 7.62 (s, breit, NH); obige Daten sind die im Bereich von 4.50 -8.00 mit LAME ³⁸⁾ berechneten; vgl. Abb. 29.

IR (KBr): 3360 st, scharf (NH); 2230 m, scharf (C≡N); 1610, 1600 m, 1475 sst, breit (Aromatenbanden); 770, 750, 740, 720 cm⁻¹ st (C₆H₄-Wagging).

(103a): 4.489 mg Subst., 13.030 mg CO₂, 2.240 mg H₂O; 2.798 mg Subst., 0.392 ml N₂ bei 26°C/720 Torr.

C ₁₈ H ₁₅ N ₃ (273.3)	Ber.	C 79.10	H 5.53	N 15.37
	Gef.	C 79.22	H 5.58	N 15.15

21.5 13-Chlor-6,6a,7,11b-tetrahydro-5H-5,7-ethanoindolo-
[2,3-c]isochinolin-13-carbonitril (193)

1.00 g (3.25 mmol) reines 62 wurden entsprechend der Vorschrift für 191 in 50 ml Methanol mit 1.00 g (4.40 mmol) wasserfreier Pikrinsäure umgesetzt. Man erhielt 0.85 g (85 %) ölige Rohbase, welche sehr langsam aus Chloroform/Ether bei -10°C kristallisierte; die Analysenprobe, farblose Kristalle, wies einen Schmp. von $125-127^{\circ}\text{C}$ auf.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.55-3.31$ (m, 8 arom. H), 4.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 6a-H), 5.57 (s mit Feinstruktur, 5-H), 5.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 11b-H), 6.29 und 6.38 (AB-Spektrum mit $J = (-)14.0$ Hz, 12-H₂), 6.83 (s, breit, NH); (C_6D_6): 5.27 (d, verbreitert, $J = 7.0$ Hz, 6a-H), 5.83 (s, breit, 5-H), 6.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 11b-H), 6.60 (s mit kleinen Satelliten an der Basis, 2H, 12-H₂), 7.50 (s, breit, NH).

IR (KBr): 3350 st, scharf (NH); 2225 sschw ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1480, 1600 sst, breit (Aromatenbanden); 720, 740, 750 und 780 cm^{-1} st, breit (C_6H_4 -Wagging).

(113): 3.169 mg Subst., 8.166 mg CO_2 , 1.360 mg H_2O ; 3.063 mg Subst., 0.380 ml N_2 bei $24^{\circ}\text{C}/718$ Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$ (307.8)	Ber.	C 70.24	H 4.59	N 13.65
	Gef.	C 70.32	H 4.80	N 13.46

21.5.1 6,6a,7,11b-Tetrahydro-5H-5,7-ethenoindolo[2,3-c]-
isochinolin-13-carbonitril (194)

2.00 g (6.50 mmol) 193 wurden 15 h mit 1.00 g (6.60 mmol) 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) in Benzol unter Argon rückflußerhitzt. SC an basischem Aluminiumoxid III mit Benzol/Ether (1:1) als Fließmittel ergab zwei Produkte mit den R_f -Werten 0.55 und 0.83. Beim ersten handelt es sich um 194 : 0.64 g (36 %) farbloses Öl; aus Chloroform/Ether kamen 0.27 g farblose, feine Nadeln mit Schmp. 170-171°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 2.42-3.08 (m, 8 arom. H und 12-H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 6a-H), 5.47 (s, 5-H), 5.81 (d, J = 6.0 Hz, 11b-H), 7.19 (s, breit, NH).

MS (70 eV, 130°C): m/e = 271 (100 %, M^+), 270 (78 %, $M^+ - H^+$), 255 (8 %), 244 (94 %, $M^+ - \text{HCN}$), 243 (69 %, $M^+ - \text{HCNH}^+$), 218 (9.7 %, $M^+ - \text{Acrylnitril}$), 204 (4.4 %), 165 (6 %), 135.5 (9 %, M^{2+}), 77 (5 %, C_6H_5).

IR (KBr): 3330 und 3310 cm^{-1} , scharf (NH); 2200 sst ($\text{C}\equiv\text{N}$, konjugiert); 1615 ($\text{C}=\text{C}$), 1590 sst, breit (Aromatenbande); 755 cm^{-1} sst (C_6H_4 -Wagging).

(111): 4.812 mg Subst., 14.014 mg CO_2 , 2.100 mg H_2O ; 3.001 mg Subst., 0.431 ml N_2 bei 30°C/721 Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (271.3)	Ber.	C 79.68	H 4.83	N 15.49
	Gef.	C 79.48	H 4.88	N 15.35

Für die zweite Fraktion mit $R_f = 0.83$ werden die Strukturen 195 und 196 diskutiert. Ich erhielt 0.25 g (14 %) blaßgelbes Öl; Kristallisation aus Chloroform/Ether ergab 0.12 g farblose Nadeln mit Schmp. 147-148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.50\text{--}3.35$ (m, 8 arom. H), 4.51 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); (C_6D_6): 2.83-3.57 (m, 8 arom. H), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); (DMSO-d_6): 2.20-3.30 (m, 8 arom. H), 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H).

IR (KBr): 2240 st, scharf ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1605 m, 1495 st (Aromatenbanden); 750, 735, 780 cm^{-1} sst, breit (Ar-H-Wagging).

MS (70 eV, 95°C): $m/e = 271$ (90 %, M^+), 243 (7.5 %, $\text{M}^+ - \text{HCNH}^+$), 218 (100 %, $\text{M}^+ - \text{Acrylnitril}$), 204 (20 %), 190 (6.5 %), 165 (7 %), 135.5 (5 %, M^{2+}), 108.5 (14 %, $(218\text{-H})^{2+}$), 77 (6 %, C_6H_5); Hochauflösung für m/e 218 : $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2$
ber. 218.0844 gef. 218.088.

(110): 4.894 mg Subst., 14.264 mg CO_2 , 2.160 mg H_2O ; 2.535 mg Subst., 0.361 ml N_2 bei 27°C/720 Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (271.3)	Ber.	C 79.68	H 4.83	N 15.49
	Gef.	C 79.54	H 4.94	N 15.35

21.6 6-Acetyl-6,6a,7,11b,14,15,16,17-octahydro-5H-
5,7 [1',2'] benzenoindolo[2,3-c]isochinolin (198)

1.50 g rohes, öliges 83 (ca. 5 mmol) versetzte man mit 20 ml Acetanhydrid/Eisessig (2:1). In leicht exothermer Reaktion entstand eine dunkelbraune Lösung, aus der nach einigen d bei Raumtemp. 0.84 g (ca. 50 %) farbloses, kristallines 198 abgetrennt werden konnte; Schmp. 271-274°C (aus Chloroform/Ether).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.27\text{-}3.05$ (m, 8 arom. H), 3.25 + 3.97 (2 dd, $J = 6.5$ Hz und 2.5 Hz, 6a-H), 4.40 + 5.24 (2 d, $J = 2.5$ Hz, 5-H), 5.72 + 5.75 (2 d, $J = 6.5$ Hz, 11b-H), 7.78 (s, 3H, 6-COCH₃), 7.78 (mc, 4H, 14-, 17-H₂), 8.40 (mc, 4H, 15-, 16-H₂); infolge gehinderter Rotation um die CN-Amidbindung kommt es zur Signalverdopplung bei 5-H, 6a-H und 11b-H; Rotameren-Verhältnis bei Raumtemp. 1 : 2.5.

IR (KBr): 1675-1640 st, breit (Amid-C=O); 1450 st, breit; 765 cm^{-1} st (C₆H₄-Wagging).

(62): 3.685 mg Subst., 10.883 mg CO₂, 2.140 mg H₂O; 2.871 mg Subst., 0.220 ml N₂ bei 27°C/727 Torr.

C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O (342.4)	Ber.	C 80.67	H 6.48	N 8.18
	Gef.	C 80.60	H 6.50	N 8.34

21.6.1 N-Acetyl-Derivat 198 aus 197 (vgl. Kap. 17.1.16)

100 mg (0.33 mmol) 197 wurden in 2 ml Acetanhydrid gelöst.

Nach 2 d bei Raumtemp. entfernte man überschüss. Acetanhydrid im Vak. und kristallisierte aus Chloroform/Ether; Ausb. 92 mg (81 %); Schmp. 269-273°C; Misch.-Schmp. mit obigem Präparat aus 83: 270-275°C.

21.7 6-Acetyl-5,6,6a,14,15,16,17,18-octahydro-7H,11bH-5,7 [1',2']cycloheptindolo[2,3-c]isochinolin (199)

1.00 g (3.18 mmol) 85 versetzte man mit 20 ml Acetanhydrid/Eisessig (2:1). Nach 3 d bei Raumtemp. hatten sich 0.68 g (60 %) farbloses 199 mit Schmp. 218-221°C abgeschieden. Mehrfaches Umlösen aus Chloroform lieferte analysenreines 199 mit Schmp. 224-225°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.28-3.10 (m, 8 arom. H), 3.28 + 4.00 (2 dd, J = 6.3 Hz und 2.5 Hz, 6a-H), 4.29 + 5.12 (2 d, J = 2.5 Hz, 5-H), 5.74 + 5.79 (2 d, J = 6.3 Hz, 11b-H), 7.20-7.87 (m, 4H, 14-, 18-H₂), 7.81 (s, 3H, 6-COCH₃), 8.13-9.30 (m, 6H, 15-, 16-, 17-H₂); infolge gehinderter Rotation der CN-Amidbindung kommt es zur Signalverdopplung bei 5-H, 6a-H und 11b-H; Rotamerenverhältnis 1 : 2.6.

IR (KBr): 1660, 1635 sst, breit (Amid-C=O); 1440 sst, breit; 760, 725, 705 cm⁻¹ st (C₆H₄-Wagging).

(76b): 4.291 mg Subst., 12.702 mg CO₂, 2.640 mg H₂O.

(76a): 2.879 mg Subst., 0.210 ml N₂ bei 25°C/714 Torr.

C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O (356.5)	Ber.	C 80.87	H 6.78	N 7.86
	Gef.	C 80.78	H 6.88	N 7.85

21.8 2-(6,7-Diacetyl-6,6a,7,11b-tetrahydro-5H-indolo-
[2,3-c]isochinolin-5-yl)-3-pentanon (201)

3.16 g rohes 87 versetzte man mit 50 ml Acetanhydrid/Eis-
essig (2:1) und ließ 4 Wochen bei Raumtemp. stehen. Es schie-
den sich im Laufe der Zeit 0.98 g farblose, lange Nadeln von
201 ab; Schmp. 231-232°C (aus Chloroform).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 arom. H), 2.60-
3.20 (m, 7 arom. H + 6a-H ?), 5.09 (d, J = 11.0 Hz, 5-H),
5.24 (d, J = 11.0 Hz, 11b-H), 7.50-8.10 (m, 3H, -CH-CO-CH₂-)
7.64 und 7.78 (2 s, je 3H, 2 N-COCH₃), 9.00 (t, J = 7.0 Hz,
3H, -CH₂-CH₃), 9.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃).

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ = 212.62 (s, Keton-CO), 171.23 und 172.68
(2 s, Amid-CO), 142.19, 135.81, 134.93 und 133.59 (4 s, 4
quart. arom. C), 129.83 - 117.66 (8 arom. Methin-C), 67.64
(d, C-6a), 59.81 (d, C-11b), 47.36 und 43.58 (2 d, C-5 und
C-2 von Pentanon-Seitenkette, Zuordnung nicht sicher), 34.66
(t, -CH₂-), 24.32 und 22.77 (2 q, 2 Acetyl-CH₃), 16.98 und
7.35 (2 q, 2 Alkyl-CH₃).

MS (70 eV, 125°C): m/e = 390 (33 %, M⁺), 347 (45 %, M⁺ -
COCH₃), 333 (1 %, M⁺ - COC₂H₅), 305 (10 %, M⁺ - C₅H₉O, = H₃C-
CH-CO-C₂H₅), 263 (100 %, 305 - CH₂=C=O), 232 (10 %), 221
(17 %, 305 - 2 CH₂=C=O), 220 (11 %, 263 - COCH₃), 219 (28 %),
204 (32 %, 232 - C₂H₄), 165 (3 %), 130 (4 %).

IR (KBr): 1710 sst (Keton-C=O); 1670 sst, breit (Acetamid-

C=O); 1590, 1490 m (Aromatenbanden); 755 cm^{-1} sst (C_6H_4 -Wagging).

(3MP2): 4.571 mg Subst., 12.354 mg CO_2 , 2.730 mg H_2O ; 2.628 mg Subst., 0.176 ml N_2 bei $24^\circ\text{C}/712$ Torr.

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (390.5	Ber.	C 73.82	H 6.71	N 7.17
	Gef.	C 73.76	H 6.68	N 7.21

21.9 6-Acetyl-6,6a,7,11b-tetrahydro-5H-5,7-ethenopyrido-[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]isochinolin-13-carbonsäure-methylester (223)

6.11 mg (20.0 mmol) 139 löste man unter Eiskühlung in 20 ml einer 9:1-Mischung aus Acetanhydrid und Eisessig. Nach 48 h befreite man die tief rotbraune Lösung im Ölpumpenvak. bei 50°C von flüchtigen Bestandteilen. Der harzige, dunkle Rückstand wurde durch PSC an basischem Aluminiumoxid mit Benzol/Essigester/Petrolether (2:2:1) als Fließmittel getrennt. Man eluierte die im unteren Drittel der Laufstrecke blau fluoreszierende Zone mit Methylenchlorid und isolierte 1.08 g blaßgelbes Rohprodukt. Kristallisation aus Chloroform/Ether lieferte 0.97 g (14 %) farblose Nadeln, die erst oberhalb 100°C im Vak. von fest eingeschlossenem Lösungsmittel befreit werden konnten, wobei Gelbfärbung des Präparats auftrat. Der Zersetzungspunkt lag bei $180\text{--}185^\circ\text{C}$; eine gute Elementaranalyse wurde nicht erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.93$ (dd, $J = 5.0$ Hz, 1.9 Hz, 9-H), 2.24

(dd, $J = 7.0$ Hz und 1.9 Hz, 11-H), 2.32 (s, 12-H), $2.50-3.00$ (m, C_6H_4), 3.14 (dd, $J = 7.0$ Hz und 5.0 Hz, 10-H), $3.22 + 3.88$ (2 dd, breit, $J = 6.0$ Hz und 2.0 Hz, 6a-H), $3.57 + 4.23$ (2 d, $J = 2.0$ Hz, 5-H), $5.63 + 5.76$ (2 d, $J = 6.0$ Hz, 11b-H), 6.37 (s, 3H, $13-CO_2CH_3$), 7.81 (s, 3H, $6-COCH_3$); gehinderte Rotation der CN-Amidbindung führte zur Signalverdopplung bei 5-H, 6a-H und 11b-H; das Rotamerenverhältnis betrug bei Raumtemp. $1 : 2$.

Bezüglich der zugrundeliegenden Base 221 vgl. Kap. 18.2.1.

IR (KBr): 1690 sst, breit (Enamin- β -carbonester); 1670 sst, breit (Acetamid-C=O); 1620 st (C=C); 1590 sst (Aromatenbande); 755 cm^{-1} st (Ar-H-Wagging).

(104): 4.189 mg Subst., 10.453 mg CO_2 , 2.010 mg H_2O ; 2.640 mg Subst., 0.290 ml N_2 bei $24^\circ C/725$ Torr.

$C_{20}H_{17}N_3O_3$ (347.4)	Ber.	C 69.15	H 4.93	N 12.10
	Gef.	C 68.10	H 5.37	N 12.04

21.10 6-Acetyl-6,6a,7,11b-tetrahydro-5H-5,7-ethenopyrido-[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]isochinolin-12,13-dicarbon-säure-dimethylester (224)

1.11 g (5.02 mmol) 18 wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung mit 0.71 g (5.02 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. engte man die tiefrote Lösung im Vak. ein und fügte 10 ml

Acetanhydrid/Eisessig (9:1) zu. Nach 24 h bei 25°C befreite man im Ölpumpenvak. von Flüchtigem und reinigte den rotbraunen Rückstand durch PSC an basischem Aluminiumoxid mit Benzol/Essigester/Petrolether (2:2:1) als Fließmittel. Die intensiv im langwelligen UV-Licht fluoreszierende Zone lieferte nach Kristallisation des blaßgelben Rohprodukts aus Tetrachlorkohlenstoff/Methanol 0.92 g (45 %) farblose Nadeln mit Schmp. 184-185°C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.92$ (d, breit, $J = 5.0$ Hz, 9-H), 2.20 (d, breit, $J = 7.0$ Hz, 11-H), 2.33-2.89 (m, C_6H_4), 3.07 (dd, $J = 7.0$ Hz und 5.0 Hz, 10-H), 3.13 + 3.79 (2 d, breit, $J = 6.0$ Hz, 6a-H), 3.52 + 3.79 (2 s, breit, 5-H), 5.64 + 5.70 (2 d, $J = 6.0$ Hz, 11b-H), 6.20 und 6.25 (2 s, je 3H, 2 CO_2CH_3), 7.79 (s, 3H, 6-COCH₃); infolge gehinderter Rotation der CN-Amidbindung beobachtet man Signalverdopplung bei 5-H, 6a-H und 11b-H; das Rotamerenverhältnis betrug bei Raumtemp. ca. 1 : 1.

IR (KBr): 1745 st (Ester-C=O); 1705 st, breit (Enamin- β -Carbonester); 1675 st, breit (Acetamid-C=O); 1615, 1590 st (Aromatenbanden); 1250 st, breit (Ester-C-O); 755, 730, 715 cm^{-1} m (Ar-H-Wagging).

(134): 4.859 mg Subst., 11.555 mg CO_2 , 2.090 mg H_2O .

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (405.4)	Ber.	C 65.18	H 4.72
	Gef.	C 64.90	H 4.81

21.11 2,4a,9,9a-Tetrahydro-1H-2,9-ethanopyrido[2,3-b]-
indol-10,11-dicarbonsäure-dimethylester (225)

Entsprechend der Vorschrift für 142 setzte man 2.07 g (10.0 mmol) 46 in 20 ml Methylenchlorid mit 1.50 g (10.4 mmol) Maleinsäure-dimethylester und 1.10 g (10.9 mmol) Triethylamin um. Nach 15 h bei Raumtemp. verdünnte man die braune Lösung mit 100 ml Methylenchlorid, schüttelte 2mal mit Wasser aus und engte nach Trocknen über Natriumsulfat im Vak. ein. Kristallisation aus Essigester/Benzol bei -10°C ergab 2.45 g (78 %) farblose, feine Nadeln mit Schmp. $98-101^{\circ}\text{C}$. Die Analysenprobe wies einen Schmp. von $113-115^{\circ}\text{C}$ auf. Das ^1H -NMR-Spektrum war identisch mit dem einer 8 d alten Lösung von 145 in CDCl_3 .

^1H -NMR (CDCl_3): $\tau = 2.80-3.30$ (m, C_6H_4), 3.98 (dd, $J = 10.0$ Hz und 5.8 Hz, fein aufgespalten mit 1.3 Hz, 3-H), 4.30 (dd, $J = 10.0$ Hz und 3.5 Hz, 4-H), 4.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 9a-H), 5.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 10-H), 5.86 (dd, verbreitert, $J = 5.8$ Hz, 3.5 Hz, 2-H), 6.15 und 6.23 (2 s, je 3H, 2 CO_2CH_3), 6.54 (dd, verbreitert, $J = 6.5$ Hz und 3.5 Hz, 4a-H), 7.18 (dd, $J = 6.9$ Hz und 3.5 Hz, 11-H), 7.39 (s, breit NH); die Kopplungsbeziehungen zwischen 10-H, 11-H, 2-H, 9a-H und 4a-H wurden durch zwei Entkopplungs-Experimente abgesichert. Einstrahlen bei 9a-H führte zum verbreiterten Dublett für 4a-H ($J = 3.5$ Hz und 1.3 Hz), Einstrahlen bei 11-H ergab ein Singulett für 10-H und ein Dublett für 2-H ($J = 5.8$ Hz).

IR (KBr): 3310 st, scharf (NH); 1745 sst, breit (Ester-C=O); 1605, 1495 st (Aromatenbanden); 1245, 1205 sst, breit (Ester-C-O); 770, 755, 745, 735, 720, 695, 685 cm^{-1} (C_6H_4 - und $\text{CH}=\text{CH}$ -

Wagging).

(8): 3.551 mg Subst., 8.470 mg CO₂, 1.850 mg H₂O; 3.242 mg Subst., 0.246 ml N₂ bei 22°C/732 Torr.

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (314.3)	Ber.	C 64.97	H 5.73	N 8.92
	Gef.	C 65.09	H 5.83	N 8.46

21.12 2,4a,9,9a,Tetrahydro-1H-2,9-ethanopyrido[2,3-b]-indol-10,11-dicarbonsäure-dinitril (226)

Lösungen von 144 in CDCl₃ oder C₆H₆ (beides gereinigt über basisches Aluminiumoxid I) waren nicht lange stabil; bereits nach 24 h konnten Signale von 226 neben denen von 144 ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Nach 2 d (CDCl₃) bzw. 7 d (C₆H₆) erneut registrierte Spektren lehrten, daß vollständige Hydrazoumlagerung von 144 zu 226 erfolgt war. Die anfangs orangerote Farbe der Lösungen war in dunkelbraun übergegangen.

¹H-NMR (CDCl₃, 2 d alte Probe von 144): τ = 2.50-3.20 (m, C₆H₄), 4.00 (mc, 2H, 3-H und 4-H), 5.13 (d, stark verbreitert, J = 5.0 Hz, 9a-H), 5.88 (d, J = 10.0 Hz, 10-H), 5.98 (m, breit, 2-H), 6.51 (d, breit, J = 5.0 Hz, 4a-H), 6.58 (dd, J = 10.0 Hz und 4.5 Hz, 11-H), 7.46 (s, breit, NH); (C₆H₆, 7 d alte Probe von 144): 4.48 (mc, 2H, 3-H und 4-H), 5.63 (d, J = 5.0 Hz, 9a-H), 6.36 (d, J = 10.5 Hz, 10-H), 6.77 (m, breit, 2-H), 7.02 (d, breit, J = 5.0 Hz, 4a-H), 7.33 (dd, J = 10.5 Hz und 4.5 Hz, 11-H), 8.27 (s, breit, NH).

Zur Isolierung von 226 setzte man, entsprechend der Vorschrift für 142 (Kap. 19.1), 2.07 g (10.0 mmol) 46 in 20 ml Methylenchlorid mit 0.80 g (10.3 mmol) Fumarsäure-dinitril und 1.10 g (10.9 mmol) Triethylamin um und ließ 15 h bei Raumtemp. stehen. Unter diesen Bedingungen erfolgte - vermutlich unter Triethylamin-hydrochlorid-Katalyse - Hydrazoumlagerung von 144. Man verdünnte die braune Lösung mit 100 ml Methylenchlorid, schüttelte 2mal mit Wasser aus und engte nach Trocknen mit Natriumsulfat im Vak. ein. Kristallisation des dunklen Rückstandes aus Essigester/Ether ergab 1.75 g (71 %) hellbraune, in zahlreichen Lösungsmitteln schwerlösliche derbe Spieße mit Schmp. 184-186°C (Zers.). Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) war identisch mit dem der 2 d alten Lösung von 144 in CDCl₃.

IR (KBr): 3320 sst, scharf, (NH); 2240 m, scharf (C≡N); 1603 schw; 1465 sst; 770 sst, breit, 645 cm⁻¹ (C₆H₄-Wagging).

(44): 5.124 mg Subst., 13.632 mg CO₂, 2.340 mg H₂O; 2.084 mg Subst., 0.429 ml N₂ bei 25°C/727 Torr.

C ₁₅ H ₁₂ N ₄ (248.3)	Ber.	C 72.56	H 4.87	N 22.56
	Gef.	C 72.60	H 5.11	N 22.56

21.13 2,4a,9,9a-Tetrahydro-1H-2,9-ethanopyrido[2,3-b]-indol-11-carbonitril (227)

Entsprechend der Vorschrift für 142 (Kap. 19.1) setzte man 3.00 g (14.5 mmol) 46 in 40 ml Methylenchlorid mit 1.00 g

(18.9 mmol) Acrylnitril und 1.50 g (14.9 mmol) Triethylamin um. Nach 12 h bei Raumtemp. verdünnte man mit 100 ml Methylenchlorid, schüttelte mit Wasser aus und engte nach Trocknen mit Natriumsulfat im Vak. ein. Es blieben 3.66 g eines braunen Öls, welches man durch Destillation im Hochvak. reinigte (0.001 Torr, Badtemp. 180°C). Das glasartig erstarrte Destillat (Ausb. bei 2 Versuchen 77 und 56 %) kristallisierte aus Chloroform/Ether bei -10°C in farblosen, feinen Prismen mit Schmp. $137-139^{\circ}\text{C}$. Das ^1H -NMR-Spektrum war identisch mit dem einer 3 d alten Lösung von 146 in CDCl_3 .

^1H -NMR (CDCl_3): $\tau = 2.70-3.20$ (m, C_6H_4), 4.00 (mc, 2H, 3-H und 4-H), 5.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 9a-H), 6.19 (m, $J = 6.6$ Hz, 3.2 Hz, -1.4 Hz und 1.5 Hz, 2-H), 6.26 (dd, $J = -13.0$ Hz und 6.0 Hz, 10-H_D), 6.54 (d, breit, $J = 6.0$ Hz, 2.0 Hz, -1.2 Hz und 1.5 Hz, 4a-H), 6.69 (dd, $J = -13.0$ Hz und 6.3 Hz, 10-H_C), 6.89 (m, $J = 6.6$ Hz, 6.3 Hz und 6.0 Hz, 11-H), 7.74 (s, breit, NH); obige Daten sind die im Bereich von 6.10-7.00 mit LAME ³⁸⁾ berechneten, vgl. Abb. 32. $J_{3,4a} = -1.20$ Hz, $J_{2,4a} = 1.5$ Hz, $J_{2,4} = -1.40$ Hz, $J_{4,4a} = 2.00$ Hz und $J_{3,4} = 9.5$ Hz wurden versuchsweise angenommen und bis zu optimalen Linienform-Übereinstimmung variiert. Das Proton 4a-H identifizierte man durch ein Doppelresonanz-Experiment: Einstrahlen in das 9a-H-Dublett bei 5.03 ließ 4a-H als verbreitertes Singulett bei 6.54 erscheinen.

IR (KBr): 3330 st, scharf (NH); 2220 st, scharf ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1650

schw (C=C); 1600 st, 1480 sst (Aromatenbanden); 760, 715, 700 cm^{-1} sst (CH=CH-Wagging).

(CAD/AY): 3.858 mg Subst., 10.595 mg CO_2 , 2.010 mg H_2O .

(12): 2.514 mg Subst., 0.431 ml N_2 bei 26°C/723 Torr.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (223.3)	Ber.	C 75.34	H 5.83	N 18.83
	Gef.	C 74.95	H 5.83	N 18.62

ZUSAMMENFASSUNG

1. Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid wird in kristalliner, reiner Form dargestellt und ^1H -NMR-spektroskopisch charakterisiert; in Lösung findet langsam Dimerisierung zu einem Hexahydrotetrazin statt.
2. Aus in situ erzeugtem Isochinolinium-N-phenylimid und Schwefelkohlenstoff wird ein kristallines CS_2 -Cycloaddukt erhalten, das in organischen Lösungsmitteln Rückspaltung erleidet. Die hohe Mobilität des Gleichgewichts, verbunden mit der Lagerfähigkeit des CS_2 -Adduktes machen dieses zu einer neutralen Quelle des rein nicht zugänglichen Azomethin-imins.
3. Die 1,3-dipolaren Cycloadditionen der beiden oben genannten Betaine erstrecken sich auf elektronen-arme und elektronen-reiche olefinische Dipolarophile. Das Reaktivitätsminimum, wie es bei 1,3-Dipolen des Typs II der SUSTMANNschen Klassifizierung auftritt, findet sich bei Vinylethern und 1-Alkenen; entsprechende Cycloaddukte sind nicht mehr nachweisbar. Winkelgespannte Cycloalkene und Heterocumulene werden umgesetzt.
4. Die Darstellung der formalen Ethylen-Addukte gelingt durch den Umweg über das Vinyl-triphenylphosphonium-bromid.
5. Die statistische Auswertung der ^1H -NMR-Spektren von 31 Cycloaddukten der beiden oben erwähnten Azomethin-imine dient der Ermittlung der Substituenteneffekte auf die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen des Pyrazolidin-Teils. Das zu 10b-H cis-ständige 2-H wird in den Addukten des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids durch den Pyridin-Stickstoff um 1.16 ± 0.05

ppm entschirmt, was sich als wertvolles Diagnostikum bei der Konfigurationszuordnung diastereomerer Addukte erweist.

6. Von den Addukten des Isochinolinium-N-phenylimids und -N-(2-pyridyl)imids mit acetylenischen Dipolarophilen sind die des ersteren notorisch labil. Immerhin können die Primäraddukte mit Propiolsäure-methylester und Phenylpropiolsäure-methylester NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Aus Propiolsäure-methylester und Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid wird ein kristallines Primäraddukt isoliert.

7. Pyridinium-N-phenylimid und -N-(2-pyridyl)imid werden in ihrer 1,3-dipolaren Aktivität gegenüber ethylenischen Dipolarophilen untersucht; die neuen Addukttypen werden strukturell gesichert. Die Rückspaltungstendenz ist bei den Addukten der Pyridinium-Betaine größer als bei denen der Isochinolinium-Betaine. Enamine lagern sich nicht mehr an. Pyridinium-N-(2-pyridyl)imid ist isolierbar, während das -N-phenylimid in situ umgesetzt werden muß.

8. Das Enhydrazin-Strukturelement in Primäraddukten des Isochinolinium- und Pyridinium-N-phenylimids vermag ein Molekül Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu addieren. Die entstehenden Produkte werden strukturell geklärt.

9. Zahlreiche Primäraddukte des Isochinolinium-N-phenylimids mit olefinischen Dipolarophilen gehen eine bereits früher im Arbeitskreis am Beispiel des Fumarsäure-dimethylester-Addukts aufgefundene säurekatalysierte Hydrazoumlagerung ein. Diese unterscheidet sich von der FISCHERSchen Indolsynthese vornehm-

lich durch das Ausbleiben der abschließenden Aromatisierung, die hier ein Derivat des hochgespannten cis, trans-Cycloocta-1,3-diens ergeben müßte. Bei Primäraddukten mit nur einem bezüglich 10b-H cis-ständigen 1-Substituenten und dem Ethylen-Addukt erfolgt die Umlagerung schon ohne Säurekatalyse. Cycloaddukte des Pyridinium-N-phenylimids lagern leichter als ihre Analoga in der Isochinolin-Reihe um. Addukte der beiden N-(2-pyridyl)imide gehen die Umlagerung nicht ein.

10. Primäraddukte acetylenischer Dipolarophile mit Isochinolinium-N-phenylimid treten rasch in die Hydrazoumlagerung ein. Lediglich die entsprechenden Addukte des Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imids bedürfen dazu der Säurekatalyse.

11. Beim Addukt aus Isochinolinium-N-phenylimid und Maleinsäure-dimethylester tritt an die Stelle der Hydrazoumlagerung eine überraschende, säurekatalysierte Reaktion, in deren Verlauf der Pyrazolidin-Ring 2H verliert und der Rest $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ in den Dihydroisochinolin-Ring eintritt. Der in hoher Ausbeute anfallende "gelbe Körper" wird durch Röntgenstrukturanalyse geklärt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. R.Huisgen, Proc.Chem.Soc.(London) 1961, 357.
2. R.Huisgen, Angew.Chem. 75, 604, 742 (1963); J.Org.Chem. 33, 2291 (1968); ebenda, 41, 403 (1976).
3. R.Hoffmann und R.B.Woodward, J.Am.Chem.Soc. 87, 2046 (1965).
4. R.Huisgen, R.Fleischmann und A.Eckell, Tetrahedron Lett. 12, 1 (1960); R.Huisgen und A.Eckell, ebenda, 12, 5 (1960).
5. A.Eckell, M.V.George, R.Huisgen und A.S.Kende, Chem.Ber. 110, 578 (1977) und vorausgehende Mitteilungen.
6. R.Huisgen, R.Grashey, P.Laur und H.Leitermann, Angew.Chem. 72, 416 (1960); R.Grashey und K.Adelsberger, ebenda, 74, 292 (1962); R.Grashey, H.Leitermann, R.Schmidt und K.Adelsberger, ebenda, 74, 491 (1962).
7. R.Grashey, Habilitationsschrift, Universität München, 1965.
8. R.Schiffer, Dissertation, Universität München, 1966.
9. E.Schmitz, Chem.Ber. 91, 1495 (1958).
10. K.Bast, Dissertation, Universität München, 1962.
11. R.Huisgen und H.Gotthardt, Chem.Ber. 101, 536, 1059 (1968).
12. R.Huisgen, R.Grashey und R.Krischke, Tetrahedron Lett. 9, 387 (1962); Liebigs Ann.Chem. 1977, 498, 506.
13. Y.Tamura, H.Hayashi, Y.Mishimura und M.Ikeda, J.Heterocycl. Chem. 12, 225, 819 (1975).
14. Y.Tamura, H.Hayashi und M.Ikeda, Chem.Pharm.Bull. 24, 2568 (1976).
15. F.Roeterdink und H.C.van der Plas, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 95, 283 (1976).

16. T.Zincke und G.Weisspfennig, Liebigs Ann.Chem. 396, 103 (1913).
17. H.Beyer, K.Leverenz und H.Schilling, Angew.Chem. 73, 272 (1961).
18. H.Beyer und E.Thieme, J.Prakt.Chem. 31, 293 (1966).
19. T.Durst, unveröffentlichte Versuche, Universität München, 1965.
20. R.Sustmann, Tetrahedron Lett. 1971, 2717; R.Sustmann und H.Trill, Angew.Chem. 84, 887 (1972); R.Sustmann, Pure Appl. Chem. 40, 569 (1974).
21. J.Bastide, N.El-Ghandur und O.Henri-Rousseau, Tetrahedron Lett. 1972, 4225; Bull.Soc.Chim.Fr. 1973, 2290.
22. K.N.Houk, J.Sims, C.R.Watts und L.J.Luskus, J.Am.Chem.Soc. 95, 7301 (1973); K.N.Houk, J.Sims, R.E.Duke jr., R.W.Strozier und J.K.George, J.Am.Chem.Soc. 95, 7287 (1973); K.N.Houk, Acc.Chem.Res. 8, 361 (1975).
23. R.Huisgen, M.Seidel, G.Wallbillich und H.Knupfer, Tetrahedron 17, 3 (1962); A.Eckell, R.Huisgen, R.Sustmann, G.Wallbillich, D.Grashey und E.Spindler, Chem.Ber. 100, 2192 (1967).
24. K.Lindner, unveröffentlichte Versuche, Universität München, 1977.
25. I.Karle und J.Flippen, Washington D.C., (Röntgenstrukturanalyse).
26. E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer-Verlag, Berlin 1976.
27. T.J.Batterham, NMR-Spectra Of Simple Heterocycles, J.Wiley &

Sons, New York 1973.

28. M.Behrens, geplante Dissertation, Universität München, 1980.
29. W.Schneider, Liebigs Ann.Chem. 438, 115 (1924); W.Schneider und K.Weiß, Chem.Ber. 61, 159 (1928).
30. T.Zincke, G.Heuser und W.Möller, Liebigs Ann.Chem. 333, 296 (1904).
31. E.Breitmaier und G.Bauer, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1977.
32. R.Sustmann, R.Huisgen und H.Huber, Chem.Ber. 100, 1802 (1967).
33. J.H.Hall und R.Huisgen, J.C.S.Chem.Comm. 1971, 1187; C.H. Ross, Dissertation, Universität München, 1975; G.Steiner, Dissertation, Universität München, 1973.
34. R.Zurmühl, Praktische Mathematik für Ingenieure und Physiker, Springer-Verlag, Berlin 1961.
35. Das Rechenprogramm wurde mir freundlicherweise von den Herren Dr.J.Mulzer und Dr.H.Mayr überlassen.
36. K.B.Wiberg, Computer Programming for Chemists, W.A.Benjamin, New York 1965.
37. R.C.Cookson, T.A.Crabb, J.J.Frankel und J.Hudec, Tetrahedron, Suppl. 7, 355 (1966).
38. C.W.Haigh, Ann.Rep.NMR Spectroscopy 4, 311 (1971); Herrn Dr.R.Knorr danke ich für die Überlassung des Programms und die Beratung im Umgang mit diesem.
39. R.K.Harris, in Nuclear Magnetic Resonance, Vol.1, S.303, Burlington House, London 1972.
40. H.U.ReiBig, Dissertation, Universität München, 1978.

41. E.E.Schweizer und C.S.Kim, J.Org.Chem. 36, 4033 (1971).
42. U.Schöllkopf, Angew.Chem. 71, 260 (1959).
43. C.W.Fenton und C.I.Ingold, J.Chem.Soc.(London) 1929, 2342.
44. E.Zbiral, Synthesis 1974, 775.
45. F.H.Millan und J.A.King, J.Am.Chem.Soc. 70, 4143 (1948).
46. K.Alder, G.Stein und W.Schneider, Liebigs Ann.Chem. 515, 125 (1935).
47. W.Fliege und R.Huisgen, Liebigs Ann.Chem. 1973, 2038.
48. Literatur in Fußnote 16 von Lit. 47.
49. H.Taniguchi, T.Ikeda, Y.Yoshida und E.Imoto, Chem.Lett. 1976, 1139.
50. H.Kessler, Angew.Chem. 82, 237 (1970).
51. G.Binsch, E.L.Eliel und H.Kessler, Angew.Chem. 83, 618 (1971).
52. W.B.Jennings, Chem.Rev. 75, 307 (1975).
53. J.Ficini, Tetrahedron 32, 1449 (1976).
54. J.Ficini und J.Pouliquen, J.Am.Chem.Soc. 93, 3295 (1971).
55. B.Wetzel, Dissertation, Universität München, 1970.
56. Übersicht bei D. Borrmann in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl., Bd. VII/4, S.312, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.
57. G.Seybold und C.Heibl, Chem.Ber. 110, 1225 (1977).
58. V.Meyer, Chem.Ber. 23, 1571 (1890); H.Bergreen, Chem.Ber. 21, 337 (1888); P.Yates und D.R.Moore, J.Am.Chem.Soc. 80, 5577 (1958).
59. R.Gompper, Angew.Chem. 81, 348 (1969).
60. W.Kirmse, Chem.Ber. 93, 2357 (1960).

61. J.Dale, Stereochemie und Konformationsanalyse, Verlag Chemie, Weinheim 1978.
62. L.M.Jackman und S.Sternhell, Application Of Magnetic Resonance Spectroscopy In Organic Chemistry, Vol. 5, Pergamon Press, Oxford 1972.
63. E.W.Hagaman, Org.Magn.Reson. 8, 389 (1976).
- 63a. E.Wenkert, E.W.Hagaman, N.Kunesch, Nai-Yi Wang und B.Zsardon, Helv.Chim.Acta 59, 2711 (1976).
64. P.Ooms, unveröffentlichte Versuche, Universität München, 1979.
65. K.Herbig, R.Huisgen und H.Huber, Chem.Ber. 99, 2546 (1966).
66. D.N.Reinhoudt, J.Geevers und W.P.Trompenaars, Tetrahedron Lett. 15, 1351 (1978).
67. A.G.Cook, Enamines, M.Dekker, New York 1969; C.F.Huebner, L.Dorfman, M.M.Robinson, E.Donoghue, W.G.Pierson und P.Strachan, J.Org.Chem. 28, 3143 (1963).
68. G.A.Berchtold und G.F.Uhlig, J.Org.Chem. 28, 1459 (1963).
69. G.Stork, A.Brizzolara, H.Landesman, J.Szmuskocicz und R.Terrell, J.Am.Chem.Soc. 85, 207 (1963).
70. I.Fleming und D.H.Williams, Tetrahedron 23, 2747 (1967).
71. A.P.Best und C.L.Wilson, J.Chem.Soc. 1946, 239.
72. E.Fischer und F.Jourdan, Chem.Ber. 16, 2241 (1883); E.Fischer und O.Hess, Chem.Ber. 17, 559 (1884).
73. G.M.Robinson und R.Robinson, J.Chem.Soc. 113, 639 (1918); ebenda, 125, 827 (1924).
74. B.Robinson, Chem.Rev. 63, 373 (1963); ebenda, 69, 227 (1969).
75. A.W.Hofmann, Proc.Roy.Soc. 12, 576 (1863).
76. S.J.Rhoades, in Molecular Rearrangements, Part 2, J.Wiley &

- Sons, New York 1964; R.B.Woodward und R.Hoffmann, Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie, S.150, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
77. M.Karplus, J.Chem.Phys. 30, 11 (1959); M.Karplus, J.Am.Chem. Soc. 85, 2870 (1963).
78. H.Feltkamp und N.C.Fränklin, Angew.Chem. 77, 798 (1965); E.L.Eliel, ebenda 77, 784 (1965).
79. H.Günther, NMR-Spektroskopie, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.
80. I.Karle, Washington D.C., Röntgenstrukturanalyse.
81. K.C.Brannock, A.Bell, R.D.Burpitt und C.A.Kelly, J.Org.Chem. 29, 801 (1964); ebenda, 29, 813 (1964).
82. R.Huisgen, K.v.Fraunberg und H.J.Sturm, Tetrahedron Lett. 30, 2589 (1969).
83. D.H.Williams und I.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1971; M.Hesse, H.Meier und B.Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1979.
84. S.A.Faseeh, Dissertation, Universität München, 1976.
85. W.Bunge, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl., Bd. I/2, S. 831, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1959.
86. A.Weissberger und E.S.Proskauer, in Technique Of Organic Chemistry, Bd. 7, Organic Solvents, Interscience, New York 1965.
87. S.Skraup und F.Nieten, Chem.Ber. 57, 1295 (1924).
88. C.S.Marvel, J.Dec, H.G.Cooke jr. und J.C.Cowan, J.Am.Chem. Soc. 62, 3495 (1940).

89. C.K.Sauers und R.J.Cotter, J.Org.Chem. 26, 6 (1961).
90. C.A.Bischoff und A.von Hedenström, Chem.Ber. 35, 4086 (1902).
91. G.Opitz, H.Hellmann und H.W.Schubert, Liebigs Ann.Chem. 623, 112 (1959).
92. Organikum, 12. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973.
93. H.Reisenegger, Chem.Ber. 16, 661 (1883).
94. R.G.Fargher und R.Furness, J.Chem.Soc. (London) 107, 691 (1915).
95. E.Fischer, Liebigs Ann.Chem. 232, 236 (1886).
96. W.H.Ince, Liebigs Ann.Chem. 253, 35 (1889).
97. N.H.Cromwell, R.D.Babson und C.H.Harris, J.Am.Chem.Soc. 65, 312 (1943).

Lebenslauf

Robert Temme

geboren am 03.04.1951 in Paderborn

Schule:

1957 - 1961	Volksschule in Herford
1961 - 1967	Realschule in Herford
1967 - 1970	Gymnasium in Aufbauform in Herford

Hochschule:

SS 1971	Immatrikulation an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
Februar 1975	Diplom-Chemiker-Hauptexamen
1975 - 1976	Diplom-Arbeit bei Prof.Dr.W.Flitsch im Institut für Organische Chemie der Universität Münster
Juni 1976	Beginn der Dissertation bei Prof.Dr. R.Huisgen im Institut für Organische Chemie der Universität München
Juni 1977	Wissenschaftlicher Angestellter an der Universität München
August 1978	Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten

